Aus der Universitäts-Hautklinik der Charité zu Berlin
(Direktor: Prof. Dr. G. Arndt)

Experimentelle Beiträge zur spezifischen Immunodiagnostik der Syphilis (Kutireaktion und Komplementbindung)

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Werner Worms
aus Berlin

Tag der Promotion: 12. ~~Januar~~ März 1920

Berlin 1920

176

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. His.
Referenten: Oberarzt Dr. Franz Blumenthal.
Prof. Dr. His.

Abdruck aus der
Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie.
I. Teil. Originale. Bd. XXIX.
Verlag von **Gustav Fischer** in **Jena.**

Meiner verehrten lieben Mutter

in steter Dankbarkeit gewidmet.

A. Kutireaktionen.

I. Retrospektiver Teil.

Die ersten in der Literatur verzeichneten Versuche, auf der Haut des Syphylitikers durch bestimmte Ingredienzien Effekte auszulösen, die zur Erkennung der Syphilis verwertet werden könnten, sind bereits 27 Jahre vor der Spirochätenära durch Tarnowski (1) gemacht worden.

Diese Versuche, die Tarnowski (1) auch Cauterisatio provocatoria nennt, haben mit Immunoreaktion nichts Gemeinsames, da hierbei durch chemische Reize auf der Haut Effekte ausgelöst wurden, welche beim Syphiliker eine andere Reaktion hervorriefen als bei Nichtsyphilitikern und welche auf den bekannten verschiedenen Regenerationsfähigkeiten der Haut in beiden Fällen beruhen.

a) Mit Organextrakten.

Die ersten Hinweise auf eine Kutireaktion im Sinne der Immunitätslehre stammen aus dem Jahre 1906. Jadassohn (2) hat mit einem Extrakt aus fötaler syphilitischer Leber nach Art des Pirquetschen Verfahrens eine Anzahl Syphilitiker inokuliert. Eine deutliche Reaktion trat nur, und zwar wiederholt, bei einem Patienten auf, der an maligner Lues litt. Jadassohn (2) hebt diese Beobachtung wesentlich deshalb hervor, um die besondere Empfänglichkeit (Idiosynkrasie) der malignen Lues gegen das Virus zu zeigen.

2 Jahre später teilt Neisser (3) im März 1908 mit, es sei Meirowski und ihm gelungen, bei Syphilitikern durch Extrakte aus spirochätenreichen Organen, wie sie für die Serodiagnostik gebraucht wurden, positive Kutireaktionen von verschiedener, zwischen einem einfachen Erythem und einer wahren und echten deutlichen Infiltration schwankender Intensität zu erzeugen; besonders hervorzuheben sei, daß bei Nichtluetikern die Reaktion fast stets negativ ausfiel.

Im selben Jahre berichtet Tedeschi (4) über Kuti- und Ophthalmoreaktion bei sekundärer Lues. Die Impf- und Einträufelungsflüssigkeit

gewann er aus frisch entfernten, reichliche Spirochäten enthaltenden Initialsklerosen, welche, fein zerrieben, mit sterilem Wasser bei 60° extrahiert, durch Berkefeldfilter filtriert wurden, so daß sie sich angeblich frei von Spirochäten und allen anderen Keimen erwiesen. Tedeschi erzielte positive Kuti- und Konjunktivalreaktionen bei Luetikern, während bei Kaninchen und Affen, der Impfstoff in den Konjunktivalsack gebracht, keine Wirkung auszulösen vermochte. Die Versuche Tedeschis (4) erleiden hinsichtlich ihres Wertes eine starke Einbuße, da Kontrollimpfungen an Menschen nicht angestellt wurden.

Etwa ein Jahr später berichtet E. Meirowski (5), daß er in Neissers Auftrage mit fötaler Luesleber, welche, zerkleinert und bei 40° eingetrocknet, mit Kochsalz oder Glyzerin verrieben wurde, dann im Schüttelapparat geschüttelt und nun durch Reichelfilter geschickt wurde, in 96 Proz. bei 30 Luetikern positive Kutireaktionen erhalten hätte. Der gleiche Autor hat auch mit im Vakuum eingedampfter nichtsyphilitischer Leber gleiche Reaktionen bei Luetikern sehen können.

Die geschilderten Resultate konnten von Ciuffo (6) in keiner Weise bestätigt werden, denn er erhielt völlig negative Resultate, da das Aussehen der Hautreaktion bei Gesunden und Syphilitikern uncharakteristisch war und keinerlei Unterscheidung gestattete. Während er zu dem Kontrollversuche Lecithin benutzte, erhielt er seinen Extrakt aus syphilitischen Fötalorganen, wobei die Organe nach Zerkleinerung sogar durch Kochen eingedickt wurden. Diese Tatsache des starken Erhitzens ist sehr bemerkenswert, auf diese soll noch später näher eingegangen werden.

1910 berichten Nicolas, Favre, Gautier und Charlet (7) über Intradermo- und Kutireaktionen mit einem „Syphilin“ genannten, aus fötalsyphilitischer Leber gewonnenen konzentrierten Glyzerinextrakt, das auf 115° sterilisiert und auf diese Weise unschädlich gemacht wurde. Das Syphilin wurde zu gleichen Teilen mit steriler Kochsalzlösung verdünnt, wenn es zur Intradermoreaktion verwandt wurde. Während die Kutireaktion mit dem unverdünnten Syphilin völlig negative Resultate ergab, erhielten die Autoren mit der Intradermoreaktion folgende Resultate: Es waren 28 Fälle positiv, 5 Fälle zweifelhaft, 8 Fälle negativ, die Kontrolle ergab eine positive bei 11 negativen Reaktionen. Die Autoren berichten von der Konstanz und Intensität bei Lues III und IV. Später haben Nicolas und Favre (8) vergleichende Untersuchungen über die Intradermoreaktion mit dem Syphilin und die Wassermannsche Reaktion bei 50 Patienten ausgeführt und miteinander übereinstimmende Resultate erzielt.

Nachprüfungen dieser Versuche zeigten bemerkenswerterweise bei diesen stark erhitzten Extrakten keine Bestätigung dieser günstigen Resultate. Bertin und Bruyant (9) sowohl als auch C. Bruck (10) hatten vollständig negative Resultate zu verzeichnen.

Bertin und Bruyant benutzten verschiedene wässerige und Glyzerinextrakte aus syphilitischer Leber und beobachteten bei 43 Versuchen nur 3mal eine positive Kutireaktion und bei 36 Intradermoreaktionen nur 2mal ein positives Resultat.

In demselben Jahre, in dem die Arbeit von Bruck (1911) erschien, berichten Loeper, Desbouis und Duroeux (11), daß sie, wenn sie intradermal glykocholsaures Natrium in konzentrierten Lösungen inokulierten, eine positive Reaktion bei allen Syphilitikern des 1. und 2. Stadiums, bei fast allen Tertiärluetikern, bei Paralysis progressiva in 10 Proz. der Fälle und in 15 Proz. normaler Individuen erhielten. Die Reaktion gab sich zu erkennen als eine linsengroße Rötung, als ein Knötchen von Linsengröße oder als eine kleine Ulzeration. Zwischen Wassermannscher Reaktion und Intradermoreaktion zeigte sich Uebereinstimmung.

Fontana (12) hat im Jahre 1911 diese Versuche nachgeprüft, er erhielt bedeutend ungünstigere Resultate, bei 29 Patienten nur 12mal, d. h. in 40 Proz. der Fälle eine positive Reaktion. Bei 15 Nichtluetikern fiel die Reaktion stets negativ aus. Bei 22 der Syphilitiker wurde zu gleicher Zeit die Wassermann-Reaktion ausgeführt, wobei sich die bedeutende Ueberlegenheit der Wassermann-Reaktion zeigte. Fontana glaubt, daß die Reaktion mit glykocholsaurem Natrium, zugestanden auch, daß sie bei Nichtluetikern stets negativ ausfällt, bei Luetikern doch zu selten positives Resultat ergibt, um praktisch verwertbar zu sein. In derselben Arbeit berichtet Fontana noch über Versuche mit Phosphorplasmin, die von der Erwägung ausgingen, ob vielleicht das Lecithin, dessen Lösungen nach den Beobachtungen von Porges und Meier von manchen luetischen Seris gefällt wird, intradermal eingeimpft, imstande sei, bei Syphilitikern irgendeine spezifische Reaktion hervorzurufen. Ebensowenig wie die negativen Versuche von Oppenheim (13) und Ciuffo befriedigten die Resultate von Fontana. Der Autor erhielt bei 16 Nichtsyphilitikern und ebenso bei 18 Syphilitikern 3mal eine positive Intradermoreaktion. Neben den Versuchen mit 10 Proz. Natrium glykocholicum, mit Phosphoplasmin, stellte Fontana noch Untersuchungen mit seinem Syphilin und mit einem Glyzerinextrakt aus Meerschweinchenherz an. Die Intradermoreaktion mit letztgenanntem Extrakt fiel bei 3 Luetikern 3mal und bei 10 Nichtluetikern 2mal positiv aus. Das Syphilin Fontanas ist ein Glyzerinextrakt aus spirochätenreichen Schleimhautpapeln. Stückchen von diesen Papeln wurden in einem sterilen Mörser mit der 5-fachen Gewichtsmenge neutralen Glyzerins zerrieben, die Aufschwemmung 10 Tage mazeriert, durch Leinwand filtriert und das Filtrat in mehrere kleine Ampullen gefüllt. Diese wurden 3 Tage hintereinander einmal täglich eine Stunde lang auf 56° C erwärmt. Vor Benutzung lagerten die Ampullen 2 Monate lang in Schachteln gepackt an einem kühlen Ort. Die Intradermoreaktion mit dem Syphilin wurde bei 51 Luetikern und 16 Nichtsyphilitikern ausgeführt. Bei den Syphilitikern fiel sie 27mal, gleich 53 Proz., bei den Nichtsyphilitikern nur 2mal, gleich 12,5 Proz., positiv aus. Die Resultate verteilen sich in folgender Art auf die verschiedenen Stadien der Krankheit: Lues III mit 100 Proz., Lues latens mit 60 Proz., Lues II mit 45 Proz. An 40 Fällen wurde zugleich die Wassermannsche Reaktion angestellt; in 85 Proz. der Fälle war die Wa.R. positiv gegenüber 47,5 Proz. positiver Syphilisreaktion, woraus die

auffallende Ueberlegenheit der Wa.R. nach des Verfassers Meinung erkenntlich ist.

R. Müller und O. Stein (14) haben anfangs zu ihrer Kutireaktion Extrakte aus Organen hereditär luetischer Kinder gebraucht, und zwar die enorm spirochätenreiche Nebenniere und Leber, die sie im Verhältnis 1:4 mit 0,5 Proz. karbolisierter Kochsalzlösung verrieben. Nach wiederholtem kurzen Erwärmen auf 56° ließen die Autoren die Extrakte mehrere Wochen vor der Verwendung stehen. Unmittelbar nach der Bereitung zeigte das Ultramikroskop völlig unbewegliche Spirochäten. Späterhin gaben Versuche mit Spirochätenextrakt luetischer Lymphdrüsen aus dem Primär- und Sekundärstadium bessere Resultate. Die Herstellung geschah ausnahmslos wie bei den kongenital luetischen Organen durch Verreiben mit 0,5-proz. karbolisierter Kochsalzlösung im Verhältnis 1:4. Auf absolute Sterilität ist bei der Extraktbereitung größtes Gewicht zu legen. Lues III ergab in 96 Proz. positive Resultate, bei Lues maligna in 77,7 Proz., bei Lues hered. in 84,6 Proz., in spätlatenter Lues in 92,8 Proz., bei Lues cerebrospinalis in 25 Proz. positive Resultate. Tabes und Paralyse sowie Lues I und Lues II gaben fast völlig negatives Ergebnis.

Beschreibung der Reaktion: Als positive Reaktion gilt die Ausbildung eines scharf begrenzten roten Hofes, wobei ein Infilrat verschiedener Intensität in allen sicher reagierenden Fällen wahrzunehmen ist. Durchschnittlich ist wohl bis zum 2. Tage, manchmal auch bis zum 3. Tage ein Zunehmen der Reaktion zu beobachten. Die Autoren betonen, daß sie nicht allein in der entstandenen papulösen zentralen Effloreszenz das Kriterium einer positiven Reaktion fänden. Als Typus einer diagnostisch verwertbaren positiven Reaktion mit ihrem Extrakt erachten die Autoren die Ausbildung eines scharf begrenzten Hofes, eine Infiltration verschiedener Stärke und hellrote Färbung. All das verleiht dem Impfeffekt ein Aussehen, das je nach Intensität und Farbennuance erysipeloiden oder urticariellen Plaques ähnelt. Die Injektionstechnik verlangt intrakutan eine erbsengroße, scharf begrenzte anämische Erhebung. Bei der Inokulation soll die Spitze der Nadel etwas nach abwärts gehalten werden, damit nicht Luft injiziert wird.

Deutlich positive Reaktion spricht mit großer Wahrscheinlichkeit für Lues III. Allein man darf in prognostischer Hinsicht der Reaktion nicht zu große Bedeutung beilegen. Es ist noch nicht sicher, daß negative Wassermann-Reaktionen und Extraktreaktion für völlige Heilung der Syphilis spricht.

Ganz besonders bemerkenswert ist das Verhalten der Kutireaktion mit dem von den Autoren gefertigten Extrakt zur Wassermannschen Reaktion. Die Autoren berichten darüber: Von 10 Fällen mit klinisch latenter Spätlues, die zur Zeit der Kutireaktion negative oder fast völlig negative Reaktion zeigten, die aber — soweit es in Erfahrung gebracht werden konnte — zurzeit manifeste Erscheinungen aufwiesen und nach Wassermann positiv reagiert hatten, ergaben alle bis auf einen nach erfolgter intrakutaner Inokulation Umschlag der Seroreaktion. Dagegen hatten von 4 Fällen mit manifesten Späterscheinungen nur jene 2 Reaktions-

anstieg, die schon zurzeit der Intrakutanimpfung Andeutung einer positiven Wassermannschen Reaktion aufwiesen, während die beiden völlig negativ reagierenden nicht die geringste Vermehrung von „Reagin“ erkennen ließen. Man kann daraus schließen, daß zur Erzeugung eines Reaktionsumschlages vor allem die Reaktionsfähigkeit des Organismus nötig ist. Ein Fall, der trotz vorhandener Erscheinungen von Lues keine Wassermannsche Reaktion gibt, scheint auch durch Kutireaktion nicht zur Aenderung seines serologischen Verhaltens zu bringen zu sein. Keiner von zahlreichen Fällen, die mit negativem Resultat inokuliert waren — ob es sich um latent luetische Fälle des Frühstadiums oder Spätstadiums handelte, oder um nichtluetische Fälle — zeigte auch nur die geringste Veränderung in dem Verhalten der Wassermannschen Reaktion. Dadurch ist erwiesen, daß ein positiver Ausfall der Kutireaktion notwendig ist, um Umschlag der Wassermannschen Reaktion zu erzielen. Der genetische Zusammenhang zwischen Reaktionsumschlag und positiver Kutireaktion muß erst näher erforscht werden. Am befriedigendsten erscheint vorläufig die Annahme, daß durch die erfolgreiche Inokulation latente Luesherde wieder zu einer Aktivität gebracht werden.

Bei unserer Kenntnis vom Wesen der Wassermannschen Reaktion können wir allerdings nicht feststellen, welcher Art die supponierte, wieder entfachte Lebensäußerung der latent luetischen Herde sei. Jedenfalls ist es durchaus nicht erwiesen, daß die pathogene und reaginogene Wirkung der Spirochäten parallele Funktionen sind, und der so häufig positive Befund der Wassermannschen Reaktion bei klinisch jahrelang völlig latenter Lues spricht sehr für die Möglichkeit, daß die Spirochaeta pallida, auch ohne Krankheitserscheinungen hervorzurufen, Reagine bilden kann.

Im Jahre 1913 stellte Nakano (15) mit einem Kerzenfiltrat von Luesleber Intrakutanreaktionen an.

Mit diesem Extrakt erscheint gewöhnlich die Reaktion am 3. Tage und wird bis zum 5., 6., 7. Tage immer stärker, während die gewöhnlichen Entzündungserscheinungen schon am nächsten Tage zu sehen sind und in der Regel schon am 3. Tage wieder schwinden. Als stark bezeichnete Nakano die Reaktion, wenn der Entzündungsherd einen Durchmesser von über 2,5 cm aufweist, als mittelstark, wenn derselbe zwischen 2,5 und 1,5 cm liegt, und als schwach, wenn er unter 1,5 cm liegt.

Nakano versuchte seinen Extrakt an 58 Gesunden und 73 Luetikern. Bei 58 Gesunden bekam er nur 2mal positive Reaktionen, bei Lues I erhielt er 60 Proz. positive Resultate, 92 Proz. bei Lues II, 100 Proz. bei Lues III und bei Lues congenita, 96 Proz. bei Lues latens II. Die Wassermann-Reaktion, die vergleichshalber an den 131 Patienten angestellt wurde, zeigte sich der Luetinreaktion überlegen.

Mit Extrakt aus Pneumonia alba hat Klausner (16) Impfungen vorgenommen. Fischer hatte den Extrakt folgendermaßen hergestellt: Die frischen Gewebsstücke einer Lunge mit Pneumonia alba wurden mit pulverisiertem Glas aufs feinste verrieben, dann die gleiche Gewichtsmenge leicht alkalisierter physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt, und zwar nur so weit, bis das Glaspulver und die größeren Gewebsfetzen absetzten; dar-

über blieb dann eine feingetrübte gelbliche Flüssigkeit. Diese wurde abgegossen und durch 25 Minuten bei 60° erwärmt. Dabei wurde die Farbe der Flüssigkeit etwas dunkler und die Trübung etwas stärker. Dann wurde von einer 5-proz. Karbollösung so viel zugesetzt, daß der Karbolsäuregehalt der Mischung 0,5 Proz. entsprach. Als Kontrolle wurde eine Flüssigkeit verwandt, die in gleicher Weise aus mehreren normalen Lungen hergestellt wurde.

„Man legt auf der mit Aether leicht gereinigten Haut des Oberarms 4 Impfschnitte an — 2 Paar paralleler Schnitte, die sich kreuzen und ein Viereck von etwa 5 mm Seitenlänge einschließen —, indem man für jeden Schnitt eine sterile in das Extrakt, welches gut umgeschüttelt werden muß, eingetauchte Lanzette benutzt.

Die Schnitte sollen deutlich, wenn auch nicht zu stark bluten. Darauf läßt man die Impfschnitte bei horizontaler Armlage trocknen; ein Schutzverband ist nicht erforderlich.

Im Verlaufe von 36 bis 48 Stunden bildet sich nun bei tertiärer Lues, bei Lues hereditaria und bei vereinzelten Fällen von Lues in der Spätlatenz an der Impfstelle eine typische Reaktion aus. Diese besteht in einer roten papulösen Effloreszenz von 1—2 cm Durchmesser; in besonders stark reagierenden Fällen weisen die Impfstriche in ihrem Verlauf kleinste Nekrosepusteln auf. Die Impfpapel bleibt mehrere Tage hindurch sichtbar. Negative Fälle lassen nach 48 Stunden kaum noch die Impfstriche erkennen und die Haut bleibt völlig unverändert.

Bei primärer und sekundärer Lues tritt nie eine positive Reaktion auf, ebensowenig bei nichtluetischen Individuen."

Theoretisch sieht Klausner im Anschluß an die grundlegenden Versuche von Finger und Landsteiner (17) das Wesen der Kutireaktion in einer geänderten und verstärkten Reaktion des syphilitischen Organismus, hier also auf den Pneumonia alba-Organextrakt an, in einer Art Antikörper-Antigenreaktion, gleich der Tuberkulinreaktion, mithin als echte Hautallergie.

Im Anschluß an Klausners Versuche haben R. Müller und O. Stein die Befunde nachgeprüft und sind zu dem Resultat gekommen, daß ein negativer Ausfall der Hautreaktion das Bestehen eines Gummas ausschließe, eine Tatsache, die nach ihren Erfahrungen als ein sicherer Gewinn für die Diagnostik der Lues angesehen werden muß.

Was endlich die Beeinflussung der Reaktion durch die Therapie angeht, so scheint die Kutireaktion allmählich unter dem therapeutischen Einfluß zu schwinden.

Bruns (18) erzielte mit dem Pallidin von Klausner — so benennt Klausner seinen Extrakt — in 200 Fällen fast immer bei Lues III, recht selten bei Lues I und II, bei 100 Nichtluetikern 2mal positive Resultate, welche also den Ergebnissen von Klausner, abgesehen von den 2 Proz. positiven Reaktionen bei Nichtluetikern, vollkommen entsprechen. Hauptwirkungskreis für die Pallidinreaktion ist der Ausfall, sofern er positiv ist, bei seronegativer tertiärer Lues mit unklaren klinischen Er-

scheinungen. Die Pallidinreaktion wird nicht durch die Therapie vom positiven zum negativen Resultat übergeführt.

Im Jahre 1914 sind von Harald Boas und Jörger Stürup (19) am Statens Seruminstitut (Kopenhagen) Extrakte hergestellt worden, und zwar genau nach Müllers und Steiners Angaben. 2 syphilitische Extrakte stammten von syphilitischen Primäradenitiden und enthielten zahlreiche Spirochäten, der dritte rührte von einer typischen Feuersteinleber her. 5 nichtsyphilitische Extrakte waren von Patienten mit Ulcera veneria aus den exstirpierten angeschwollenen Inguinaldrüsen hergestellt (+ Ducrey-Kreftingsche Bacillen, Wassermannsche Reaktion negativ). Die Reaktion wurde 2 Tage nach der Injektion beobachtet; bei Lues III sieht man die stärksten Reaktionen, die Bildung einer bis über 3 Mark-großen roten Zone, oft mit einer zentralen papulösen Infiltration. Mitunter tritt etwas Empfindlichkeit auf, in seltenen Fällen auch Fieber. Außer diesen stark erythematösen Reaktionen findet man auch reine papulöse Reaktionen, indem sich an der Injektionsstelle eine Papel bildet von Erbsen- bis Linsengröße. Bei Nichtluetikern bildet sich öfters eine Papel an der Injektionsstelle, jedoch ist diese im Gegensatz zu der Reaktion bei Syphilitikern kleiner und verliert sich bedeutend schneller (in der Regel schon im Laufe von 2 Tagen). In Uebereinstimmung mit Klausner und Fischer, sowie Müller und Stein ist die Kutanreaktion mit Organextrakten nahezu spezifisch, indem nur 5 von 248 nichtsyphilitischen Fällen eine positive Reaktion ergaben.

Die Versuche der Autoren zeigen aber auch zugleich, daß man mit Extrakten gewöhnlicher Bubonen nach Ulcera venerea wie mit syphilitischen Extrakten dieselben Resultate erreichen kann; nicht nur das Gesamtresultat bei Anwendung von verschiedenen Extrakten war ein gleiches, sondern auch bei den einzelnen Patienten zeigten sich in den allermeisten Fällen fast ganz dieselben Reaktionsbefunde, wenn sie mit verschiedenen Extrakten geimpft wurden. Die Autoren nehmen daher nicht wie Noguchi an, daß in den syphilitischen Extrakten außer der allgemeinen rein irritativen Komponente noch ein Faktor wäre, der spezifische Immunitätswirkung habe, so daß die Kutireaktion vermutlich von einer veränderten Empfänglichkeit („Umstimmung") der Haut der Syphilitiker und nicht von einer spezifischen Immunitätsreaktion herrühre.

M. Trossarello (20) hat im Jahre 1915, von der Tatsache ausgehend, daß die Spirochäten, die man in den Primärsklerosen des Kaninchens findet, virulenter als die künstlich kultivierten und ebenso virulent sind wie diejenigen, die man in den humanen luetischen Läsionen antrifft, für die Intradermoreaktion bei Syphilis ein Glyzerinextrakt aus skrotalen Syphilomen von Kaninchen hergestellt, die mit Material von verschiedener Herstammung inokuliert waren, und somit verschiedene Spirochätenstämme zur Verfügung gehabt.

Mit diesem Extrakt hat er bisher 52 Patienten geimpft, von denen ein Teil unzweifelhaft nicht syphilitisch war. Bei Nichtluetikern fiel die Intradermoreaktion stets negativ aus; bei sekundärer Lues fiel sie in 40 Proz., bei Tertiärlues und Syphilis maligna in 100 Proz. der Fälle positiv aus.

Von den 14 bei Tertiärlues positiv ausgefallenen Reaktionen waren 11 sehr intensiv, darunter 3 pustulös. Verfasser glaubt, die Spezifität seines Extraktes, den er Treponemina nennt, behaupten zu können. Dieser Extrakt ist bequem und leicht herzustellen und bietet angeblich den Vorteil, daß er infolge des großen Gehaltes der Kaninchensyphilome an Spirochäten wenigstens ebenso wirksam wie das Extrakt aus Spirochätenkulturen ist.

b) Mit Kulturextrakten.

Ueber Kutirektionen mit Extrakt aus Spirochätenkulturen hat zum ersten Male I. Schereschewsky (21), dem am Ende des Jahres 1908 die Züchtung der Spirochaeta pallida — damals noch in Mischkultur — gelungen war, in der Deutschen med. Wochenschr., 1909 berichtet, über Kutireaktionen, welche er mit verschiedenen Kulturfiltraten und Extrakten bei 50 Luetikern nach Art der von Pirquetschen Kutireaktionen ausgeführt hatte. Schereschewsky teilt aber selbst mit, daß die Resultate noch nicht als eindeutig anzusprechen waren. Die von ihm verwandten Extrakte waren sämtlich einer Temperatureinwirkung von 60° unterworfen, was nach den neueren Versuchen desselben Autors, von denen noch später die Rede sein soll, als Erklärung für die früheren Resultate dienen mag.

Später hat mit Kulturspirochäten, aber jetzt nach des Autors Angaben, mit Reinkulturenspirochätenextrakt, Noguchi (22) Kutireaktionen ausgeführt.

Die Emulsion aus Reinkulturen von Spirochaeta pallida, die nach des Autors Verfahren gezüchtet und durch Hitze getötet worden sind, nennt Noguchi Luetin. Er verwendet zwecks Erreichung des polyvalenten Antigens 6 verschiedene Stämme von Spirochäten. Die Kulturen werden 6 bis 50 Tage in einem durchaus anaeroben Milieu bei 37° im Brutschrank gelassen. Die Kulturen werden auf Ascitesflüssigkeit mit sterilem Placentazusatz gewonnen, desgleichen eine zweite Reihe von Kulturen auf Agarascites, die ebenfalls Placenta enthält. Die Agarkultur wird in ein steriles Gefäß mit Porzellankugeln gebracht, geschüttelt und zerrieben, und zwar mehrere Stunden, bis die Spirochäten zerrieben sind, natürlich nach sorgfältigster Entfernung des Gewebsfragments, das ja ein Hauptbestandteil des Kulturmilieus ist. Die so bereitete Masse wird allmählich durch Zusatz einer flüssigen Ascitesreinkultur verdünnt, so lange bis die Emulsion vollständig flüssig wird, das Präparat wird dann eine halbe Stunde unter Zusatz von 0,5-proz. Karbollösung in einem 60-gradigen Wasserbad erhitzt. Nach diesem Verfahren befinden sich im Dunkelfeld zahlreiche unbewegliche Spirochäten. Wenn das Luetin auf Kulturen verimpft wird, bleiben diese steril, und Kaninchen, denen das Luetin in die Hoden injiziert wird, erleiden keine Infektion. Das Luetin soll bis zur Verwendung im Eisschrank gehalten werden; angewandt wird es zu gleichen Teilen mit steriler physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Um zu sehen, ob die mit der Suspension hervorgebrachte Reaktion nicht etwa auf die intrakutane Einspritzung der karbolisierten Nährböden an und für sich zu beziehen sei, war es nötig, eine ähnliche Lösung mit unbeimpftem Nährboden anzufertigen. — Diese diente als Kontrollflüssigkeit. Beide Flüssig-

keiten wurden zum Studium der Hautreaktion intradermatisch injiziert. Luetin sowohl als die Kontrollflüssigkeit wurden beim Kaninchen in Abständen von 5 cm in die rasierte Haut, beim Menschen in die beiden Arme (Luetin links, Kontrolle rechts) eingeimpft.

Noguchi erprobte nun zunächst das Luetin am Kaninchen. Bei 8 normalen Kaninchen ergab die Impfung an der rasierten Haut gar keine Reaktion, während bei den meisten mit Spirochäten infizierten Tieren eine ausgesprochene Induration, breites Erythem und gelegentlich die Entwicklung steriler Pusteln bemerkbar wurden.

Die Injektion geschieht in die Cutis des rechten Armes intradermal, beim Erwachsenen 0,07, beim Kinde 0,05 ccm. Es erscheint dann sofort eine weißliche Papel, die 10 Minuten lang bestehen bleibt. Ist die Reaktion negativ, so findet man an der Einstichstelle ein leichtes Erythem, das nach 48 Stunden verschwunden ist. Oft konstatierte man nach 24 Stunden eine erhabene indurierte von einer erythematösen Zone begrenzte Papel, die allmählich sich zurückbildet und am 5. Tage unter Zurücklassung einer leichten Pigmentierung verschwunden ist. Diese gewöhnliche Irritation darf nicht mit einer positiven Reaktion verwechselt werden. Die positive Reaktion kann unter 3 Formen auftreten:

1) Die papulöse Form erscheint 24—48 Stunden nach der Injektion. Es ist eine rote erhabene indurierte Papel von 7—10 mm Durchmesser, oft von einem roten Hof umgeben, der manchmal leicht ödematös aussehen kann. Diese Papel wird in den 2—3 ersten Tagen stärker, wird dunkelrot oder bläulich und geht dann wieder zurück, um in 7—10 Tagen völlig zu verschwinden.

2) Die pustulöse Form besteht in ihrem ersten Stadium aus einer Papel wie die eben beschriebene, aber am 4. oder 5. Tag erscheint auf derselben ein kleines Bläschen, das Zentrum der Papel erweicht. Bald bildet sich eine Pustel mit erst halb durchsichtigem, dann ganz eitrigem Inhalt. Der Kranke empfindet dabei ein mehr oder weniger starkes Jucken, die Pustel eröffnet sich dann, es bildet sich eine Kruste, die nach einigen Tagen abfällt. Auch die Induration geht zurück, es bildet sich eine kleine Narbe, immer aber eine Pigmentierung, die mehrere Monate anhält.

3) Die torpide Form ist durch die Langsamkeit charakterisiert, mit der die typische Papel auftritt. Die Injektionsstelle entfärbt sich nach 3 oder 4 Tagen und 2—3 Wochen nachher erscheint ein beinahe pustulöses Element, das denselben Verlauf wie die Pustel nimmt. Manchmal ist eine Temperaturerhöhung, und zwar bei allen 3 Formen, bis 38° mit der Luetinreaktion verbunden.

Nach Noguchi verhalten sich die Resultate tabellarisch zusammengestellt folgendermaßen:

Anzahl der Fälle	Stadium	Ausfall der Reaktion	
9	Lues I +	8 —	
12	Lues II unbehandelt	2 +	10 —
37	Lues II behandelt	26 +	11 —
27	Lues III unbehandelt	27 +	
20	Lues III behandelt	19 +	1 —
30	Lues latens	24 +	6 —

Anzahl der Fälle	Krankheit	Ausfall der Reaktion	
23	Lues hered.	22 +	1 —
10	Lues cerebrospinalis	5 +	5 —
72	Metalues p. p.	45 +	27 —
146	Kontrollen		146 —

Zitiert nach Müller und Stein, Wiener med. Wochenschr., 1913, No. 38.

Anzahl der Fälle	Stadium	Ausfall der Reaktion positiv	negativ
26	Lues I	1	25
28	Lues II behandelt kl. Sptm. vorhanden	3	25
71	Lues II behandelt ohne kl. Sptm.	56	15
98	Lues III	94	4
27	Lues congenita bis 1 Jahr alt	6	21
25	Lues congenita Spätfälle	24	1
10	Lues cerebrospinalis	5	5
30	Lues latens	24	6
250	Kontrollen		250

Zitiert aus Journal Americ. Med. Assoc., Vol. 58, 1912, p. 1167.

Die Reaktion fehlt oder ist nur gering nach Noguchi bei Individuen mit Erscheinungen von Lues I oder Lues II, dagegen immer positiv in chronischen latenten Fällen, auch bei der Syphilis hereditaria ist sie in der Regel positiv. Bei Lues cerebrospinalis ist sie nur in 50 Proz. der Fälle positiv. Bei Tabes dorsalis ist sie inkonstant, bei Paralysis progressiva ist sie negativ bei den Formen nach floridem luetischen Prozeß, bei den übrigen positiv. Die Luetinreaktion kann fehlen trotz starker positiver Wassermannscher Reaktion. Bei Syphilitikern, die energisch behandelt wurden, wird die Wassermannreaktion gradatim geringer und verschwindet zuletzt, die Luetinreaktion hingegen, die bei Beginn der Behandlung fehlen oder nur gering sein kann, wird intensiver, wenn die Wassermannsche Reaktion verschwindet. Ein solcher Kranker kann nur als gesund gelten, wenn auch die Luetinreaktion negativ geworden ist. Eine negative Luetinreaktion in chronischen Fällen mit schweren Symptomen und positiver Wassermannscher Reaktion ist immer von schlechter Prognose. Dies ist z. B. oft bei Paralyse der Fall. Die Behandlung übt auf die Kutireaktion keinen so großen Einfluß aus wie auf die Wassermannsche Reaktion. Interessant ist auch die Angabe Noguchis, daß für manche Fälle, die nach Wassermann positiv und nach Luetin negativ sind, eine Salvarsaninjektion genügt, um die entgegengesetzten Resultate zu erzielen.

In Anbetracht der überaus großen Bedeutsamkeit der Frage sind bald nach Erscheinen der ersten Mitteilungen Noguchis Kontrollversuche von vielen Untersuchern unternommen worden.

Die Mitteilung, die Bellantoni (23) gibt, nimmt insofern eine eigene Stellung unter den vielen andern ein, daß sie gegenüber den übereinstimmenden Angaben der meisten Autoren über das seltene Vorkommen der Luetinreaktion in den Frühstadien — von positiver Luetinprobe in allen Fällen von aktiver Lues zu berichten weiß.

Howard Fox (24) hat unter 100 mit Luetin behandelten Fällen 43 positive Sekundärsyphilitiker, 51 positiv reagierende Fälle von tertiärer und latenter Syphilis erhalten.

Winfield (25) hat in 14 Fällen von Nervenlues mit Noguchis Luetin 10mal positive Resultate, Wassermannreaktion 9mal negativ, 1mal positiv.

Aehnliche Resultate erzielte Pollitzer (26); nur ein geringer Teil der Sekundärfälle reagiert positiv nach Noguchi, nach Wassermann aber in überragendem Maße positiv. Die Cutireaktion gibt aber im Tertiärstadium in etwas über 50 Proz. positive Resultate.

O. Robinson (27) hat die Luetinreaktion in 171 Fällen untersucht und mit Noguchi übereinstimmende Resultate erhalten. Kämmerer (28) hat bei 65 zuverlässig als syphilitisch erkrankt bewiesenen Patienten nur in 21 Fällen ein positives Resultat erhalten.

Gradwohl (29) berichtet über die Hautreaktion mit Noguchis Luetin in 44 Fällen. Die Reaktion war stets negativ bei Lues I, oft negativ bei sekundärer, noch nicht behandelter und ebenso in einzelnen Fällen von latenter Syphilis und parasyphilitischen Erkrankungen; dagegen positiv in allen tertiären Fällen und bei behandelter Sekundärlues, besonders nach einer Salvarsaninjektion.

Nach Nobl und Fluss (30) zeigten primäre und sekundäre Fälle nach erfolgreicher kombinierter Behandlung meistens eine starke positive Reaktion, während solche mit manifesten Erscheinungen meist keine hatten. Von Müttern hereditär syphilitischer Kinder, die stets ohne syphilitische Erscheinungen waren, hatten 24 unter 30 eine positive Hautreaktion. Die von Noguchi angegebene Tatsache einer gehäuften papulösen Reaktion bei Syphilis ohne klinische Symptome, die aber gründlich mit Quecksilber behandelt worden ist, und das Prävalieren der papulopustulösen Form in der durch Salvarsan beeinflußten 2. Inkubation („Sekundärlatenz") hatten Nobl und Fluss bei der bescheidenen Explorationsreihe nicht zu verzeichnen Gelegenheit gehabt. Nach ihrer Auffassung ist die Luetinreaktion nicht abhängig von der Globulinfraktion, weswegen auch kein Zusammenhang zwischen ersterer und der Wassermannschen Reaktion bestände.

M. Cohen (31) fand bei Augenkranken an 46 von 60 Fällen, d. h. bei 76,6 Proz., daß die Luetinprobe entweder den klinischen Erscheinungen und der Wassermannschen Reaktion oder zumindest einer der beiden entsprach. Bei 23,3 Proz. zeigte sich eine Abweichung von der klinischen Diagnose und der Serumreaktion. Cohen erklärt, daß eine positive Luetinreaktion mit hoher Wahrscheinlichkeit für Lues spräche.

Auch Löwenstein (32) hat an 18 Fällen von Augenkrankheiten die Luetinreaktion geprüft. Er bekommt bei 15 Fällen in 90 Proz. positive Resultate in der kongenitalen Lues, 100 Proz. in der Parasyphilis und Lues III.

Baermann und Heinemann (33) erhalten in der Frühperiode weit mehr positive Reaktionen als Noguchi. Sie erklären sich diese Tatsachen mit der modifizierten mitigierten Form der Syphilis auf Java, die ohnehin zur Bildung von vereinzelten lokalen Prozessen neigt.

Nach den Untersuchungen von Baermann und Heinemann ließen die Cutireaktionen keine Differentialdiagnose zwischen Lues und Frambösie zu, denn sie hatten auch mit einer aus einer Frambösiepapel gewonnenen Reinkultur von Frambösiespirochäten (Frambolin) Reaktionen ausgeführt. Was den Prozentsatz nun der Luetinreaktion betrifft, so fanden die Autoren, daß derselbe mit dem Alter der Erkrankung und der Beschränkung der Erkrankungsherde zunimmt. Bei Gesunden trat diese Reaktion auch bei häufig wiederholter Impfung nicht hervor. Nach der Meinung der Autoren kommt die Reaktion zustande als entzündliche Reaktion durch Endotoxine, frei geworden durch spezifische Aufschließungskörper aus den injizierten Spirochätentrümmern.

Die Kontrolle muß bereits nach den ersten 24 Stunden beginnen, da die meisten positiven Reaktionen sich bereits von Anfang an durch die harte entzündliche Stelle, die rasch in ein derbes Infiltrat übergeht, dokumentiert. Damit weichen die Autoren von Noguchi ab, der für die ersten 24—48 Stunden die traumatisch entzündliche Reaktion als prädomierend ansieht. Die positive Reaktion ist nach der Autoren Meinung von Anfang an deutlich.

Der Turgor der Haut des Injizierten spielt beim Zustandekommen einer deutlichen Reaktion eine gewisse Rolle. Schlaffe kachektische Haut gibt ganz undeutliche oder überhaupt keine Reaktion; es kommt aus Mangel an Hautgefäßen zu keinen oder nur minimal sichtbaren Entzündungserscheinungen. Auf die Beobachtung dieses Punktes ist bereits von Kraus, Löwenstein und Volk bei der Tuberkulin- und Diphtherietoxinreaktion hingewiesen worden.

Johann Geber (34) hat 160 Fälle mit Luetin Noguchis untersucht. Nach Gebers Untersuchungen kommt dieser intrakutanen Reaktion nur ein spezifischer Charakter bei Spätsyphilis zu, wo sie in vielen Fällen auch dann positiv ist, wenn die Wassermannsche Reaktion negativ ausfällt.

Ueber 95 Fälle, zumeist Nerven- und Geisteskranke, berichtet Benedek (35): progressive Paralyse in 80 Proz. positiv, Lues cerebrospinalis in 100 Proz. Bei den 3 stark positiven Fällen von Lues cerebrospinalis trat gummaartiger Zerfall an der Impfstelle auf, was Benedek bei progressiver Paralyse niemals beobachtet hat. Er hält es für möglich, die Lues cerebrospinalis von der Paralyse vielleicht auf diese Weise differentialdiagnostisch zu unterscheiden. Durch die Behandlung konnte Benedek die Reaktion nicht beeinflussen. Eine Aenderung der Seroreaktion durch das Luetin, wie es Müller und Stein durch ihre Organextrakte beschrieben, beobachtete Benedek nicht.

Ueber Untersuchung von Nervenfällen berichtet auch Kafka (36). Es liegen 70 Beobachtungen vor. Es reagierten 44 Proz. der Lues latens, 75 Proz. der Lues cerebri, 60 Proz. der Paralyse und 100 Proz. der Tabes (nur 3 Fälle untersucht) positiv.

Was die Reaktionsart angeht, so unterscheidet Kafka zwei Typen:

1) eine mehr oder weniger gerötete Papel mit verschiedener meist schwacher Hofbildung 5—8 mm groß, nach 33—48 Stunden deutlich zu

sehen, sich etwa 7 Tage hält und dann sich allmählich zurückbildet. Diesen Typus fand Kafka häufig bei Paralysis progressiva.

2) Schon nach mehreren Stunden zeigt sich ein sehr stark ausgebreitetes Erythem mit derber Infiltration, die sich vergrößert und in der Haut als großer Knoten tastbar ist., Vom 7. Tage an verkleinert sich die Zone der Infiltration, die sich jetzt scharf abgrenzt. Diese Reaktionsart findet sich mehr bei Lues cerebri und Tabes dorsalis.

Boas und Detlevsen (37) haben folgende Ergebnisse mit Noguchis Luetin erhalten. Wirklich gut positive Resultate nur bei Lues III und Lues congenita, nur geringerer Prozentsatz bei Lues I und Lues II und progressiver Paralyse. Da nun aber auch Extrakte aus Gonokokken und Colikulturen dieselben Reaktionen bei den gleichen Patienten auszulösen vermochten, nehmen die Autoren an, daß die Noguchische Reaktion keine spezifische Bedeutung hat, daß sie nur der Ausdruck einer Umstimmung der Haut ist, die unter dem Einfluß länger bestehender bzw. angeborener Lues sich häufig ausbildet, die aber auch Nichtluetikern gelegentlich zukommt. Die Luetinreaktion hält auch Burnier (38) für nicht spezifisch. Er fand ein positives Ergebnis bei einem Fall von Lupus erythematodes, einem Fall von Lupus vulgaris und mehreren anderen Fällen. Bei tertiärer Lues ergaben Staphylokokken, Gonokokken und Colibacillenvaccine ebenso starke Reaktionen wie mit Luetin. Die Luetinreaktion war gewöhnlich bei Lues latens und Tertiaria positiv, während Lues hereditaria tarda und Lues nervosa sehr ungleiche Resultate ergab.

Rytina (39) konnte bei seinen Versuchen die Resultate Noguchis vollkommen bestätigen, nur fand er einen weit höheren positiven Prozentsatz unbehandelter Sekundärlues.

Auch Wolfsohn (40), der 150 Fälle mit Lues und 70 Kontrollfälle mit Luetin impfte, konnte sich mit dem Ergebnis seiner Versuche den von Noguchi aufgestellten Thesen anschließen; nur fand er eine positive Reaktion bei behandelten Sekundärluetikern viel seltener.

Ebenfalls 150 Luetinreaktionen hat Schmitter (41) angestellt In 55 Proz. frischer Syphilis (1 Jahr alt) und 90 Proz. alter Lues (über 1 Jahr alt) bekam er positive Resultate. Zwischen jenen Fällen, die Salvarsan, und jenen, die kein Salvarsan erhalten hatten, konnte kein ausgesprochener Unterschied beobachtet werden. Von 67 ausgesprochen luetischen Fällen ergaben 35 gleich 52 Proz. einen positiven Befund, und zwar in allen 3 Beziehungen (klinisch Wassermannsche Reaktion und Luetin), während bei den übrigen 48 Proz. die eine oder andere dieser Proben negativ war. Bei 13 Fällen mit negativer Wassermannscher Reaktion und positiver Luetinreaktion trat ein Umschlag der Seroreaktion ins Positive ein.

Kaliski (42) beobachtet auf Grund seiner Versuche, daß das Luetin im primären und sekundären Stadium von geringem Wert sei, desgleichen bei den parasyphilitischen Zuständen, für welche Fälle es mit der Wassermannschen Reaktion nicht zu vergleichen ist. Bei Lues III und Lues cerebrospinalis war es in 95 Proz. positiv. Das Material bestand aus 315 Luesfällen und 250 Kontrollen (50 Gesunde, 200 anderweitig Kranke).

Joltrain (43) konnte feststellen, daß eine erste negative Luetinreaktion nach der 2. positiv werden kann. Er hat bei 91 Luetikern und 9 normalen Fällen folgende Resultate erhalten: Die Luetinprobe ist häufig negativ im 1. und 2. Stadium der Lues; je abgeschwächter und älter, je länger latent und besser behandelt die Syphilis ist, desto häufiger wird die Luetinreaktion positiv. Bei Lues des Nervensystems ist ihr die Wassermannsche Reaktion bei weitem überlegen. Liegt Verdacht auf Syphilis vor, so gibt die positive Luetinreaktion allein nicht die Berechtigung, die Diagnose zu stellen.

Jeanselme (44) hat bei allen Syphilitikern in allen Stadien positive Reaktionen erhalten, ausgenommen ein Fall von Lues latens mit positiver Wassermannscher Reaktion. Von 5 Nichtsyphilitikern haben 2 eine positive Reaktion gehabt.

58 Fälle haben A. Tzank und Br. Alcock (45) untersucht, von denen 36 positive, 22 negative Luetinreaktion gaben. Die Autoren fanden die Luetinreaktion mit Ausnahme der Lepra spezifisch. Die Reaktion ist im 1. und 2. Stadium etwas häufiger als Noguchi sie angibt. Die Behandlung scheint die Reaktion positiv zu gestalten. Bei Lues III und Lues latens ist die Luetinreaktion häufiger positiv als die Wassermannsche Reaktion. Sie ist fast konstant bei Lues hereditaria. Die Impfung erwies sich stets als ganz gefahrlos.

Faginoli und Fisichella (46) haben bei 45 Luetikern und 45 nicht-luetischen Individuen die Luetinreaktion ausgeführt. Bei Lues I fiel die Reaktion konstant negativ aus, bei Lues II nur in einigen Fällen positiv, wogegen die tertiären Fälle einen außerordentlich hohen Prozentsatz (83 Proz.) positiver Reaktionen ergaben. Bei latenter Lues ergab die Reaktion in 58 Proz. der Fälle ein positives Resultat. Bei nicht-syphilitischen Individuen, gleichviel ob sie gesund oder krank waren, trat die charakteristische Kutireaktion niemals auf. Für die Erkennung tertiärer latenter, vielleicht auch hereditärer und metaluischer Form der Syphilis stellt nach der Autoren Meinung die Luetînreaktîon einen ganz bedeutsamen Gewinn dar. Die Reaktionserscheinungen entsprachen fast ganz den von Noguchi beobachteten Vorgängen.

Ein Zusammenhang zwischen Intensität des Reaktionsausfalles und zwischen der Schwere der Erscheinungen oder dem Stadium der Krankheit besteht nicht. Erwähnenswert ist noch, daß die Autoren die Angaben Noguchis bei ihren Versuchen auch bestätigen konnten, daß von den Patienten im Sekundärstadium der Lues gerade diejenigen eine positive Reaktion aufweisen konnten, die gründliche Kuren durchgemacht hatten. Theoretisch erklären die Autoren die Reaktion analog den Erklärungen Wolff-Eisners entsprechend den Tuberkulinreaktionen. Während aber die Pirquetsche Reaktion gerade in den ersten Phasen der Tuberkulose und nicht in den vorgeschrittenen positive Ergebnisse zeitige, sei es bei der Luetinreaktion umgekehrt, eîne Tatsache, die durch das verschiedene Verhalten im Auftreten des anaphylaktischen Zustandes bei den einzelnen Infektionskrankheiten begründet sein könne; allerdings könne

man dann auch nicht verstehen, warum denn die stark behandelten Sekundärluetiker positiv reagierten.

Umschlag des negativen Wassermanns in einen positiven haben die Autoren nur einmal am 6.—7. Tage bei 10 Fällen, die vom 2.—30. Tage kontrolliert wurden, gesehen.

Lagane und Br. Alcock (47) erklären, daß die Resultate der Luetinreaktion nicht immer leicht zu beurteilen sind. Sie fanden, daß die Luetinreaktion mit der Wassermannschen Reaktion in allen Fällen von Lues I, II, III sowie von Tabes übereinstimmte. Nur in ganz frischen Fällen war die Luetinreaktion häufiger positiv als die Wassermannsche Reaktion. Die Luetinreaktion versage nie, wo die Wassermannsche Reaktion positiv war. Gegenüber diesen günstigen Resultaten beobachteten die Verfasser auch positive Luetinreaktion bei Kranken mit Schlafkrankheit, Scharlach, Syringomyelie, bei denen eine syphilitische Reaktion nicht nachweisbar war.

A. Marie und Br. Alcock (48) hatten mit Luetin 74 Proz. positive Reaktionen bei Parasyphilis, 100 Proz. bei syphilitischer Lähmung. Schon fortgeschrittene Fälle der Paralyse und ein langes Zurückreichen der Syphilis sowie eine Besserung durch vorangegangene spezifische Behandlung oder spontane Remissionen wirken abschwächend und verzögernd auf die Luetinreaktion.

Cedercreutz (49) erhielt in 72 Proz. der Fälle positive Resultate bei tertiärer Lues und 25 Proz. in Kontrollfällen.

Foster (50) erhielt 61 Proz. positive Reaktionen im Sekundärstadium, 40 Proz. im Tertiärstadium, 59 Proz. bei latenter Syphilis.

P. Weil und Giroux (51) bekamen stets negative Ergebnisse, ausgenommen in 3 Fällen von halbseitiger Lähmung.

Frank und Altkook (52) haben die Reaktionen an 58 Personen versucht und haben, im Widerspruch mit Noguchis Behauptung, in 50 Proz. primärer und sekundärer Syphilis positive Resultate erhalten. Sie heben besonders noch die Schwierigkeit hervor, die Art der Reaktion zu bestimmen.

Desnoeux (53) fand, daß intradermale Injektion von Luetin nur bei Syphilitikern, niemals bei normalen eine Reaktion hervorruft. Bei sekundärer Lues erhielt er keine + Reaktion, bei tertiärer Lues fast ausnahmslos positive Resultate. Bei Nervensyphilis ist der Ausfall der Reaktion positiv, nicht aber bei Tabes und Paralyse, denn hier erhielt er konstant negative Reaktionen. Auf Grund der Luetinprobe könnte man geneigt sein, den syphilitischen Ursprung der Paralyse zu verneinen, wenn Noguchi nicht das Vorhandensein von Spirochäten im Paralytikergehirn nachgewiesen hätte.

Nichols und Craig (54) besprechen die Luetinreaktion und erklären, daß nach den bisherigen Erfahrungen die Luetinreaktionen gerade bei behandelter latenter Lues, abgesehen von ihrem früheren Auftreten noch mehr positive Resultate liefert als die Wassermannschen Reaktion. Nichols hat das Luetin mit der Wassermannsche Reaktion, die mittels einer Injektion von Salvarsan (Gennerich, Milian) reaktiviert wurde,

verglichen. Er hat einen Parallelismus zwischen beiden Reaktionen feststellen können, was wegen ihrer Einfachheit zum Vorteil des Luetins spricht.

Gavinl (55), der ein einziges zweifelhaftes Resultat im Primärstadium beobachtet hat, erhielt etwa 35 Proz. positive Reaktionen bei Lues II, 40 Proz. bei Lues III, Parasyphilis blieb negativ.

Zieht man die von den folgenden Autoren: Gradwohl — Robinson — Nobl und Fluss — Kämmerer — Rytina — Wolfsohn — Löwenstein — Gavini — Schmitter — Baermann und Heinemann — Fox — Geber — Bellantoni — Faginoli und Fisichella — Nichols — Lagane und Br. Alcock — Nakano — Kaliski — Foster — Cedercreutz — A. Marie und Br. Alcock — P. Weil und Giroux — Boas und Detlevsen — Bruck — Benedek — Desnoeux — Jeanselme — Burnier — Joltrain — mit dem Luetin erhaltenen Resultate zusammen, so erhält man folgende Tabelle:

Zahl der Fälle		Luetin +	Wassermann +
Lues I	124	33 Proz.	71,5 Proz.
Lues II	720	47 „	80 „
Lues III	342	78 „	81 „
Lues latens	291	65 „	58 „
Lues cong.	112	71 „	68 „
Tabes	149	47 „	65 „
Paralyse	314	56 „	62 „

Nach Nanu Muscel, Alex. Dersca, L. Friedmann.

Die Wassermannsche Reaktion ist also im Primär- und Sekundärstadium häufiger positiv als die Luetinprobe, im Tertiärstadium und in der kongenitalen Lues sind sie gleich, im latenten Stadium liefert das Luetin eine größere Zahl positiver Reaktionen.

In obiger Zusammenstellung ist Nakano (56) erwähnt, dessen Resultate mit seinem Spirochätenextrakt aus dem Jahre 1913 erst jetzt erwähnt werden sollen. Nakano tat eine platinöse Spirochätenkultur in 1 ccm 0,5-proz. physiologischer Kochsalzlösung, zerrieb das Ganze fein und bewahrte es in einem dunklen Gefäß auf, bis nach einigen Tagen der Extrakt zur Intradermoreaktion benutzt wurde. Als Kontrolle diente gewöhnlicher Nährboden. Es waren 93 Fälle, davon 58 Syphilitiker und 35 Nichtluetiker. Von den letzteren reagierten 2 mittelstark und 6 schwach positiv; von dem ersteren reagierten 67,2 Proz. positiv. Bemerkenswert ist, daß von 8 Fällen mit Lues I 6 positiv reagierten, ferner von 17 Sekundärluetikern nur 6 negativ. Bei Lues III und Lues congenita fand sich ein

positives Ergebnis in 100 Proz., bei Lues latens II in 96 Proz.; Nakano hat mit seinem vorher erwähnten Luesleberextrakt bedeutend bessere Resultate erzielt, was sich der Autor damit zu erklären sucht, daß der Luesleberextrakt nicht bloß Spirochaeta pallida enthält, sondern auch von ihnen produzierte Stoffe, d. h. Endotoxine und Exotoxine, und daß diese die häufigeren Reaktionen hervorrufen. Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, daß Nakano fast die gleichen günstigen Resultate wie mit dem Leberextrakt auch mit einem Filtrat von Spirochaeta pallida-Kulturen erhielt. Er erhitzte im Wasserbade flüssigen Pferdeserum + Wasser — Nährboden (ana 5,0) im Verlauf von 4 Tagen je 4 Stunden auf 80° und setzt dann 5 Oesen einer frischen Spirochaeta pallida-Reinkultur zu. Nach 7-tägigem Stehen bei einer Temperatur von 37° entwickeln sich in der Flüssigkeit sehr reichliche Pallidae. Die Flüssigkeit wird nun durch einen sterilen Berkefeld-Filter unter Wasserdruck filtriert, die gewonnene Flüssigkeit im Vakuum auf ein Zehntel Volumen eingedampft und 0,5 Proz. Karbol zugesetzt. Als Kontrolle diente eingedicktes Pferdeserum, ohne daß eine Reaktion auftrat.

Wilhelm Keppler und Erich Herzberg (57) kamen 1914 bei ihren Luetinversuchen zu folgenden Ergebnissen: der positive Ausfall ist nur im 3. Stadium so konstant, namentlich bei der mit tertiären Erscheinungen einhergehenden Lues III, daß sich Diagnose und Therapie darauf stützen können. Bei Tabes ist die Wassermannreaktion der Luetinreaktion überlegen. Im allgemeinen kann bei negativen oder zweifelhaften Reaktionen durch Revakzinationen ein deutlich positives Resultat erreicht werden. Und dann ist der positive Ausfall einer Revakzination beweisend für Lues.

Fleischmann (58) erhielt bei Versuchen mit der Luetinreaktion — er benutzte auch syphilitische Organextrakte — Resultate, die den von Noguchi veröffentlichten Ergebnissen sehr nahe stehen, auch im Ablauf der einzelnen Reaktionen.

Curti (59) stellte an 28 Syphilitikern und 31 Nichtluetikern mit Luetin Versuche an. Bei den 31 Nichtluetikern waren 3 Reaktionen positiv, 10 zweifelhaft. Die Zahl der behandelten Patienten ist zu klein, als daß man aus den Ergebnissen der an ihnen ausgeführten Luetinreaktionen Vergleiche mit Noguchis Resultaten anstellen kann. Im großen ganzen dürften sie denselben wohl entsprechen.

Villaret, Maurice und Pierret, Robert (60) teilen mit, daß die Luetinreaktion nicht die Hoffnung erfüllt habe, die man in sie gesetzt hatte.

I. C. Schippers (61) empfiehlt die Luetinreaktion in der Kinderpraxis nicht, sie ist unzuverlässig (20 Proz. negative Ausfälle bei Lues, 6 Proz. positiv bei Nichtlues); es dauert zu lage (fast 8 Tage) ehe man zu einem Urteil kommt, es erfordert viel Uebung, die Reaktion richtig zu beurteilen.

Die bereits zitierten Autoren Nanu Muscel, A. Dersca und L. Friedmann (62) haben an 155 Fällen die Ergebnisse Noguchis bestätigt gefunden.

Clausz (63) kommt zu dem Ergebnis auf Grund seiner Versuche an 111 Fällen, davon 71 Luetiker, 10 verdächtige Fälle und 30 Nichtluetiker, daß die Luetinreaktion ein recht brauchbares Hilfsmittel bei der Syphilisdiagnose ist, indem positiver Ausfall Lues beweise, während ein negativer Ausfall nicht unbedingt dagegen spräche. Die Beurteilung des Reaktionsausfalles erfordert gewisse Uebung, die auch Noguchi für die Verwertung bei der Luetinreaktion verlangt.

Much (64) hält die Luetinreaktion für spezifisch, für den Ausdruck einer Immunkörperbildung, die aber natürlich wie die Tuberkulin- und Trichophytinreaktion lediglich anzeigt, daß der Körper irgendwann einmal mit den Krankheitserregern in Berührung gekommen ist. Die Erscheinung, daß sie bei florider Lues ebensogut positiv ist wie bei geheilter, erklärt sich durch Eppendorfs Partialantigene. Im einfachsten Falle kann man jeden Erreger in 3 Teile spalten (Lösung, Eiweiß, Fett), von denen jeder einen eigenen Antikörper hervorbringen kann, daher die Bezeichnung Partialantigene und Partialantikörper. Prüft man im Anfang der Erkrankung mit Partialantigen, so findet man immer nur den einen oder anderen Partialantikörper; während der Heilung ist die Summe der Partialantikörper vorhanden, nach der Heilung können wieder einige verschwinden. So erlangt man einen Einblick in die feinere Immunität, die mit Benutzung von Erregerauszügen und Aufschwemmungen nicht möglich ist, denn die Aufschwemmungen enthalten ja alle Partialantigene, folglich erhält man auch dann noch positive Ausschläge, wenn nur ein einziger Antikörper vorhanden ist. Die Wassermannsche Reaktion ist unspezifisch, der Autor führt sie auf das Vorhandensein bestimmter Eiweißendprodukte zurück, die einer Gewebsschädigung ihre Entstehung verdanken. Für die Diagnose sei die Luetinreaktion äußerst wertvoll.

Tescola (65) berichtet über 44 Fälle, 27 Lues, 17 Nichtlues. Von 10 Tertiärluetikern ergaben nur 4 positive Luetinreaktionen, während die Wassermannsche Reaktion 6 positive Resultate ergab. Der Autor hält die Luetinreaktion im übrigen für eine gute Stütze der Diagose, besonders insofern, als sie der spezifischen Therapie gegenüber Widerstand leistet und außerdem oft positiv ist, wenn die klinische und serologische Untersuchung keinerlei Anhalt auf Lues gaben.

Justus (66) erhielt bei 16 Patienten, Kilgore (67) bei 120 Luetikern vollkommen mit Noguchis Angaben übereinstimmende Resultate.

L. R. Wolff und W. Zeemann (68) räumen auf Grund literarischer und eigener Studien der Luetinreaktion, wenn sie auch — positiv ausgefallen — mit großer Wahrscheinlichkeit auf vorhandene Lues hinweist, nur einen bescheidenen Platz in der Diagnostik ein, da eine sichere Beobachtung der Reaktion größere Erfahrung erfordert und deswegen die Luetinprobe zur allgemeinen Anwendung nicht geeignet sei.

E. W. Vedder und W. Borden (69) bestätigten Noguchis Angaben bei ihren mit Noguchis Luetin angestellten Versuchen an 744 Patienten.

Mc. Neil (70), der Wassermannsche Reaktion und Luetinproben zur gleichen Zeit an Patienten anstellt, erhält verhältnismäßig kleine Zahlen, wo die Luetin- und Wassermannreaktion beide positiv ausfielen. Von allen positiven Fällen zeigten eigentlich nur die Hälfte positive Reaktionen beider Proben (ungefähr 25 Proz. von diesen hatten vor Anstellung der Probe Jodkali bekommen). Positive Wassermannreaktionen waren mehr vorhanden als positive Luetinreaktionen. In ungefähr einem Drittel der zweifelhaften Fälle der Wassermannreaktionen erhielt der Autor positive Luetinreaktionen und in ungefähr der gleichen Zahl zweifelhafter Luetinproben positive Wassermannreaktionen. So ergänzen sich die Reaktionen in wertvoller Weise. Ein negativer Ausfall beider Proben ist von weit höherem Wert als die negative Reaktion einer der beiden Proben. Ein negativer Wassermann von weit größerem Gewicht als eine negative Luetinprobe. Die Wassermannsche Reaktion daher von weit größerem Wert als die Luetinprobe.

Während, was die Art der Ergebnisse mit der Luetinreaktion anlangt, der Autor die Angaben Noguchis vollauf bestätigen konnte, stellte er Versuche an, die den Wert der genannten Probe aufs empfindlichste einschränken mußten.

Sherrick, so teilt Mc. Neil mit, hat einen Bericht veröffentlicht, nach dem in 99 Proz. aller untersuchten Fälle es gelang, positive Luetinreaktion zu erzielen, wenn er diesen Jodkali in genügenden Mengen (2.4 bis 3,6 täglich mehrere Tage lang) gab, ganz gleich, ob der betreffende Lues hatte oder nicht.

Die Versuche Mc. Neils in dieser Richtung fielen nicht ganz so beweisend aus wie bei Sherrick. Seine Ergebnisse waren folgende: Mc. Neil gab 0,9 bis 1.8 g Jodkali täglich, die Reaktion trat ein, wenn mehrere Tage lang Jodkali gegeben und dann eine Woche ausgesetzt wird. Ebenso findet sich bei Patienten, die reichlich Jodkali bekommen haben, eine Reaktion nach der Injektion vieler anderer Substanzen als gerade Luetin. Danach scheint es, wie von einigen Autoren hervorgehoben ist, möglich, daß die von der Spir. pallida gesetzte Infektion die Haut in bestimmter Weise verändert oder sensibilisiert, in ähnlicher Weise, wie es Jodkali tut. Was die Reaktion der Haut bei Verabreichung anderer Medikamente anlangt, so kann der Autor kein bestimmtes Urteil abgeben, doch läßt sich aus seinen Erfahrungen der Schluß ziehen, daß weder Quecksilber noch Neosalvarsan allein eine Reaktion hervorbringen können. Die Luetinprobe ist keine spezifische Probe im engeren Sinne, aber doch von einigem Wert, wenn die nötigen Vorsichtsmaßregeln getroffen werden, insbesondere Medizin, und zwar nicht nur Jodkali, nicht verordnet wird.

Untersuchungen von König (71), I. W. Squires, Charlotte (72), G. Matirolo und G. Bottiselli (73) bestätigen im großen und ganzen Noguchis Angaben.

Kafka (74) teilt in einer 2. Abhandlung im Jahre 1915 mit, daß die Luetinreaktion bei Paralyse nicht nur seltener auftrete, sondern auch in geringerem Grade, so daß ein deutlicher Unterschied zur Lues cerebri

gegeben ist, der sich auch darin ausspricht, daß in jedem Luesstadium die Hautreaktion durch die Behandlung verstärkt wird, bei der Paralyse jedoch nicht.

R. Frühwald (75) veröffentlichte im Jahre 1917 seine Resultate mit Noguchis Luetin, die er noch vor dem Kriege an 131 Patienten gewonnen hatte. Seine Ergebnisse geraten derart in den meisten Punkten mit allen anderen in Widerspruch, er erhält so wenig positive Resultate, sowohl bei der ersten wie bei der zweiten Impfung, daß er sie sich nur aus einer Schädigung durch den Transport oder aus einer Inkonstanz des Luetins erklären kann.

William Fletcher (76) erhielt mit Noguchis Luetin, das er an Chinesen diagnostisch verwandte, nicht soviel positive Resultate wie Noguchi, das wahrscheinlich auf eine Deteriosierung der Luetinsubstanz zurückzuführen oder dem Umstand zuzuschreiben ist, daß die Behandlungsmethoden in den vereinigten malaiischen Staaten, in denen der Verfasser das Luetin erprobte, anders sind als in Amerika.

Aus dem Jahre 1917 berichten Sjöquist Rhodin (77) und Radolfo Stanziale (78) über Resultate mit der Luetinreaktion, die die Angaben Noguchis im großen Ganzen bestätigen.

Die Frage nach der einschränkenden Wirkung des Jodkalis auf die Luetinreaktion ist von John A. Kolmer und Toitsu Matsunani und Stuart Broadwell (79), ferner von H. N. Cole und H. V. Paryzek (80), Boas (81), Borberg (82) eingehendst behandelt worden, so daß der letztgenannte Autor im Mai 1917 folgende Erklärung abgab: Ueber die Spezifität der Luetinreaktion, „Syphilis ohne Jodbehandlung gab negative Luetinreaktion. Eine positive Luetinreaktion ist gewiß zuvörderst ein gutes, wenn auch nicht ein unwandelbares Hilfsmittel, eine Jodbehandlung zu diagnostizieren."

Wie Jodkali soll sich auch, wenn auch in geringerem Grade, Bromnatrium, Kaliumnitrat, Bromkalium und Jodnatrium nach Cole und Paryzek verhalten.

John H. Stokes (83) berichtet über intradermale Einspritzungen von Agar 0.5 bis 0,7-proz. Suspension in physiologischer Kochsalzlösung, daß diese klinisch durch Luetin hervorgerufenen ähnliche Reaktionen geben. Die Hautreaktion sowohl von Luetin als von Agar ist von nichtspezifischem Charakter und als kolloidales Adsorptionsphänomen bei hypersensitiver oder labiler Haut aufzufassen.

Mit den Angaben Noguchis übereinstimmende Resultate, wenigstens im großen ganzen, haben erhalten: Winfield, Robinson, Kemmerer, Gradwohl, Nobl und Fluß, Löwenstein, Geber, Kafka, Wolfsohn, Rytina, Kaliski, Faginolli und Fisichella (fast genau übereinstimmend), A. Marie und Br. Alcock, Cedercreutz, Nanu Muscel und Alexandrescu Dersca, Much, Justus, Kilgore, Vedder und Borden, Mc. Neil (er kann die Verteilung der Ergebnisse, wie sie Noguchi mit seinem Luetin erzielt, vollauf bestätigen), Sjöquist, Rhodin, Fleischmann, I. Squire.

Abweichende Ergebnisse erhielten: Bellantoni (positive Luetinreaktion in allen aktiven Fällen von Lues), Pollitzer (bei Lues III nur etwas über 50 Proz. positive Resultate, bei Nichtlues auch schwach-positive Resultate), Baermann und Heinemann (weit mehr positive Resultate als in der Tertiärperiode), Benedek (progressive Paralyse in 80 Proz.), Boas und Ditlevsen (Extrakte aus Gonokokken und Colikulturen geben alle dieselben Reaktionen bei dem gleichen Patienten wie Luetin), Rytina (weit höherer Prozentsatz unbehandelter sekundärer Lues, sonst sich Noguchi anschließend), Wolfsohn (bei behandelter Sekundärlues viel weniger positive Resultate), Tzank und Br. Alcock (fanden die Luetinreaktion mit Ausnahme der Lepra spezifisch, im ersten und zweiten Luesstadium etwas häufiger positiv als Noguchi dies angibt), Lagane und Br. Alcock (Uebereinstimmung von Wassermannreaktion und Luetin in fast allen Stadien, in ganz frischen Fällen Luetinreaktion häufiger positiv als Wassermann. Positive Luetinreaktion auch bei Individuen mit Schlafkrankheit, Scharlach, Syringomyelie, bei denen eine syphilitische Infektion nicht nachweisbar war), Foster (nur 40 Proz. positiv bei Lues III), P. Weil und Giroux (stets negative Ergebnisse), Frank und Altkook (50 Proz. Lues I und Lues II positive Resultate. Es wird besonders die Schwierigkeit hervorgehoben, die Art der Reaktion zu bestimmen), Desneux (Tabes und Paralyse keine positive Reaktion), Gavini (Parasyphilis negativ, Lues III positiv in 40 Proz.), Tescola (in 40 Proz. bei 10 Tertiärluetikern positiv Luetin, ein anderer Reaktionsablauf), L. R. Wolff und W. Cemann (für praktische Zwecke nicht geeignet), Mc. Neil (Jodkali), Borberg (Jodkali), Boas (Jodkali), H. M. Cole und H. V. Parycek (positiv Luetin bei Gesunden nach Kj, in geringerem Grade auch durch Bromnatrium, Bromnitrat, Bromcalcium und Jodnatrium), Kolmar etc. (Jodkali), Keppler und Herzberg (Revaccination), Villaret etc. (Luetinreaktion hat nicht die Hoffnungen erfüllt, die man in sie gesetzt), Frühwald (sehr wenig positive Resultate), Kafka (Lues congenitalis 72 Proz.).

Experimenteller Teil.

Aus der beträchtlichen Fülle des Materials, das im retrospektiven Teil relativ ausführlich wiedergegeben ist, läßt sich trotz allem nicht mit absoluter Sicherheit ein festes Kriterium für die Einschätzung der praktischen Gegebenheit einer Kutireaktion herausschälen; wenngleich die Arbeiten über dieselbe in so großer Anzahl und von so vielen Autoren erschienen sind, enthalten die Resultate mit den verschiedenen Extrakten (Pallidin, Syphilin, Luetin) doch so starke Widersprüche, daß heute noch von einer eindeutigen spezifischen Kutireaktion nicht die Rede sein kann.

Darauf hat J. Schereschewsky mit seinen Mitarbeitern

(Lersey, Osman, Hulusi und Verfasser dieses) es nochmals unternommen, mit polyvalenten Extrakten aus Reinkulturen von morphologisch pallidaartigen Spirochäten die Hautreaktion bei der Syphilis zu untersuchen.

Die ganze Frage nach der spezifischen Immunodiagnostik der Syphilis gewinnt erst mit dem Moment der gelungenen Spirochätenzüchtung eine exakte Unterlage. Es sind die Wege, welche für die bekannten Infektionskrankheiten mit gezüchteten Erregern gegangen wurden, offen geworden. Dieser Zeitpunkt beginnt mit dem Jahre 1909, als J. Schereschewsky die erste Mitteilung über das Prinzip der Züchtung erbrachte. Und von nun ab bestand die große Aufgabe darin, die für die praktische Diagnostik der Syphilis bekannten Reaktionen, hauptsächlich die Präzipitin-, die Komplementbindung und Kutireaktion, auf spezifischer Basis aufzubauen.

Das Prinzip der Züchtung, das wir hier an der Universitäts-Hautklinik der Charité ausüben, ist ganz dasselbe geblieben, wie es damals ursprünglich 1909 von Schereschewsky veröffentlicht wurde.

Der Nährboden ist steril gewonnenes Pferdeserum, welches in kurzen Reagenzgläsern mit Korkverschluß durch Erwärmen in halbstarren Zustand gebracht ist. Das Impfmaterial (Papeln etc.) wird vor der Exzision beim Patienten zur Entfernung der Oberflächenwucherer, hauptsächlich der Spirochaeta refringens, mit 70-proz. Alkohol trocken abgerieben und etwa ein Finger breit in die Tiefe des Nährbodens, an der Wand entlang gleitend, hinein versenkt. Das Wachstum geht bei 37° vor sich und ist durchschnittlich nach 5 Tagen am besten bei Dunkelfelduntersuchung zu konstatieren.

Diese Methode, welche Schereschewsky und seine Mitarbeiter (insbesondere aus der allerletzten Zeit Hulusi, Lersey, Neumann, Osman, Worms) sowohl wie auch nach den in der Literatur verzeichneten Angaben Mühlens, Sowade, W. H. Hoffmann, Tomaschewsky, Arnheim etc. anwandten, hat gegenüber anderen komplizierten Vorschlägen von Nakano, Noguchi etc. den sinnfälligen Vorzug der Einfachheit und Zuverlässigkeit, so daß die beschriebenen Untersuchungen ausschließlich mit Hilfe dieser Methode ausgeführt wurden.

Ein Durchwachsen des Röhrchens (ca. 15 cm lang) ist nach 14 Tagen vollzogen. Das Prinzip der Reinzüchtung der Syphilisspirochäten besteht darin, daß die Tendenz dieser Spirochäten zum Hineinwuchern in die Tiefe des Nährbodens, in die sauerstoffarmen Partien, welche diese Spirochäten in hohem Maße gegenüber anderen Begleitbakterien und Spirochäten besitzen, ausgenutzt wird. 2—3 Tage nach Anlegen der Kultur läßt sich durch Erhitzen der oberflächlichsten Nährbodenschicht über der Stichflamme des Bunsenbrenners eine Reinigung vollziehen und auf solche Weise sich in den meisten Fällen bereits in der ersten Generation eine Reinkultur von pallidaformen Spirochäten gewinnen.

Die Weiterimpfung von Röhrchen zu Röhrchen geschieht in der Weise, daß ein groß-sagokorngroßes Fragment in einen hakenförmig gebogenen Platinspatel aufgenommen und einen Finger breit in die Tiefe des Nährbodens versenkt wird. Auf diese Weise lassen sich beliebig viele Generationen weiterzüchten.

Andere Vorschläge zur Reinzüchtung der Pallida, die von Mühlens, Tomaschewsky, W. H. Hoffmann, Nakano. Noguchi, Shmamine herrühren, sind bereits von anderen Autoren ausgeprüft und für schwierig befunden worden, so daß sie wohl praktisch als wenig verwertbar angesehen werden können. Bei der Entscheidung der Frage nach der Zugehörigkeit der Kulturspirochäten, die morphologisch (also Beschaffenheit der Windungen, Bewegungen etc.) mit den Pallidae im Präparat aus syphilitischen Affekten identisch sind, zu den Syphilisspirochäten, spielt gewiß auch die Frage der Pathogenität eine große Rolle. Diese Frage kann prinzipiell als entschieden angesehen werden durch die Impfversuche von Sowade, Tomaschewsky und Schereschewsky, jedoch ist, wie von allen Autoren bemerkt wird, es keineswegs in allen Fällen und bei allen Stämmen gelungen, mit Kulturspirochäten Impfsyphilis zu erzeugen, woraus naturgemäß noch keine Folgerungen über die Zugehörigkeit der Kulturspirochäte zur Syphilisspirochäte abzuleiten ist, wenn man bedenkt, daß auch bei anderen Infektionserregern, die auf künstlichem Nährboden wachsen, es zu einem Virulenzverlust resp. Abschwächung kommt.

Es wurden nun unter verschiedenstem Gesichtswinkel verschiedene Extrakte aus unseren Reinkulturen ausgeprüft, wobei mit besonderem Nachdruck eine Schädigung des Antigens vermieden wurde. Es wurden in der Hauptsache Extraktionsverfahren angewandt, welche die Spirochäten, die intim das halbstarre Pferdeserum durchwuchern, von diesem Pferdeserum zu befreien imstande wären, und zwar wurden Lösungsmittel angewandt, von denen vorausgesetzt werden konnte, daß sie den Spirochätenleib nicht angriffen. Unter anderen wurden solche Extrakte mit Antiformin hergestellt, wonach durch Zentrifugieren das durch Antiformin gelöste halbstarre Pferdeserum von der Kultur abgegossen wurde und die intakt gebliebenen Spirochäten zur Extraktion verwendet wurden. Weitere Extrakte wurden durch Autolysieren, durch Ausschütteln und Zerreiben mit Kochsalz, Extraktion in Alkohol, Glyzerin, Aqua destillata vorgenommen. Auch wurde durch Eindicken im Vakuum ein konzentrierter Extrakt angestrebt. Von all diesen Extrakten, mit denen insgesamt ungefähr 200 Fälle von syphilitischen und nicht-syphilitischen Patienten an der Berliner Universitäts-Hautklinik intrakutan diagnostisch untersucht wurden, zeigte sich am wirksamsten ein polyvalentes Autolysat mit Formalinzusatz, wobei der Formalinzusatz in der Kontrollflüssigkeit als auf der menschlichen Haut nicht irritierend befunden wurde. Bei allen Extrakten wurden zum Abtöten Temperatureinflüsse vermieden, da es sich erwiesen hatte, daß diese letzteren eine besondere Schädigung des Antigens bedeuten. Auch zeigte sich, daß Antiformin in gleicher Weise schädigend auf das Antigen einwirkt, wenngleich in geringerem Maße als Temperatureinwirkung. Mit diesem formalinisierten Autolysat und einer entsprechenden Kontrollflüssigkeit, die alles enthielt wie die Testflüssigkeit, außer den Spirochäten, wurden die Versuche angestellt.

Bei der Abschätzung der gewonnenen Resultate haben wir absichtlich die früheren eigenen Kriterien und die Kriterien anderer Autoren abseits gelassen und uns bemüht, einen konstanten Durchschnittswert für eine positive Reaktion festzulegen, und haben nun sehen können, daß die meisten Extrakte, insbesondere der letzte Extrakt D, intrakutan bis

zur Bildung eines halbkleinerbsengroßen Bläschens eingeführt, nach 24 Stunden bei Luetikern zur Bildung eines konzentrischen, von dem Impfbläschen ausgehenden roten Hofes führte, welcher die Größe von 50 Pfennig bis zu 3 Mark annahm. Die Ausbildung dieses roten Hofes erreichte ihren Höhepunkt durchschnittlich nach der genannten Zeitdauer von 24 Stunden und begann nach weiteren 24 Stunden zu erblassen. Nur in ganz vereinzelten Fällen konnte das Bestehen des roten Hofes unvermindert in gleicher Intensität noch 10 Tage lang beobachtet werden. Ebenfalls inkonstant sind Infiltrationen und geringe Papelbildungen an der Einstichstelle gesehen worden.

Die Kontrollflüssigkeit, welche, wie oben geschildert, die gleichen Bestandteile mit Ausnahme von Spirochäten und ihren Ausscheidungsprodukten enthielt, hinterließ nach 24 Stunden einen rötlichen Punkt oder war wenig erkennbar. Daraufhin haben wir als Kriterium für die Einschätzung einer positiven Reaktion folgendes festgelegt: Schwache Reaktion = fünfzigpfennigstückgroßer Hof, mittelstark = einmarkstückgroß und stark positiv = zwei- bis dreimarkstückgroßer roter Hof.

Es zeigte sich weiter, daß die geschilderte Reaktion bei weiblichen Individuen im ganzen deutlicher ausfiel als bei männlichen. Die vorliegenden Untersuchungen hatten zur Aufgabe, allgemein in groben Umrissen prinzipiell festzulegen, ob denn überhaupt mit polyvalenten Spirochätenkulturextrakten spezifische Kutireaktionen bei der Syphilis sich hervorrufen lassen, so daß die bedeutsame Frage über den Zusammenhang von Behandlung und Reaktion, Seroreaktion und Ausfall der Kutireaktion, Verhalten der Reaktion in den verschiedenen Etappen der Krankheit noch in weiteren Publikationen zu beschreiben sein wird.

Folgende Extrakte kamen zur Verwendung:

A. Antiformin, Kochsalzextrakt.

B. Kochsalz-Antiformin zerrieben und Alkoholextraktion, Aqua destillata evakuiert.

C. Kochsalz + Formalin.

D. Autolysat in Aqua destillata mit Formalinzusatz.

Tabelle I. Männer.

+ = schwach positiv = fünfzigpfennigstückgroßer Hof; ++ = mittelstark positiv = einmarkstückgroßer Hof; +++ = stark positiv = zwei- bis fünfmarkstückgroßer Hof.

No. des Vers.	Krankheit	Spir.	Wa.R.	Extrakt A	Kontrolle
1	Lues II	.	++++	—	—
2	Lues I	+	.	—	—
3	Lues latens	.	++	—	—
4	Ulcus molle	.	3mal ++	—	—
5	Lues I	+	—	—	—
6	Ulcus molle	.	—	—	—
7	Lues cong.	.	.	—	—
8	Lues II	.	3mal ++++	+	—

Der Extrakt A ergab bei 8 männlichen Patienten nur 1mal positives Ergebnis bei einem Sekundärluetiker mit ++++-Wa.R. Also unter 6 sicheren Luesfällen nur 1mal +-Reaktion. 1 Ulcus molle mit 3mal positiver Wa.R. reagierte negativ, 1 Ulcus molle mit negativer Wa.R. ebenfalls negativ.

				Extrakt B	
9	Lues I	+	—	+	—
10	Lues II	.	++++	++	—
11	Herpes progenit.	.	—	—	—
12	Lues III	.	+++	++	—
13	Lues II	.	++++	—	—
14	Lues latens	.	.	++	—
15	Lues II	.	++++	++	—
16	Lues II	.	—	++	—
17	Lues II	.	++++	++	—
18	Lues I	+	+++	+	—
19	Lues II	.	++++	—	—
20	Lues II	.	+++	++	—
21	Lues cong.	.	++++	++	—
22	Lues I	.	.	—	—
23	Lues II	+	++++	++	—
24	Ulcus molle	—	1) ++(+) 2) ++ 3) ±	+++	— — —
25	Lues latens	.	+++	+	—
26	Lues latens	.	++++	+	—
27 [1])	Lues I	+	—	++	—
28	Lues II	.	++++	++	—
29	Lues II	.	.	++	—
30	Lues II	.	++++	++	—

1) Derselbe Patient No. 39 noch einmal.

Der Extrakt B ergab bei 22 Patienten: 20 Luetiker reagierten 16mal positiv = 80 Proz. +; 1 Nichtluetiker negativ, 1 auf Lues suspektes Ulcus molle stark positiv.

An folgenden Fällen wurde am gleichen Arme gleichzeitig Extrakt C und D ausgeprobt, sowie auch die Kontrolle.

No. des Vers.	Krankheit	Spir.	Wa.R.	Extrakte		Kontrolle
				C	D	
31	Lues II	.	++++	++	+	—
32	Lues II	.	++++	++	+	—
33	Lues II	.	++++	+	++	—
34	Lues II	.	++++	+	+	—
35	Lues II	.	.	—	+	—

Alle 5 Luetiker reagierten wenigstens mit einem der beiden Extrakte positiv.

				Extrakt D	
36	Lues II	.	+++	++	—
37	Lues I	+	++++	+++	—
38	Lues II	.	++++	—	—
39	Lues I, sanata	.	—	+	—
40	Lues I, sanata	.	—	++	—
41	Lues I	+	—	++	—
42	Lues I	+	—	+	—
43	Lues I	+	—	++	—
44	Ulcus molle	.	—	—	—
45	(Scabies)	.	++	—	—
46	Gonorrhoe	.	—	—	—
47	Phimose	.	—	—	—
48	Ulcus molle	.	—	+	—
49	Ulcus molle	.	—	—	—
50	Lues I (Ulc. (mixt.)	.	+++	++	—
51	Gonorrhoe	.	—	—	—
52	Gonorrhoe	.	±	—	—

17 Patienten: 9 Luetiker, davon 8 positiv, 1 negativ; 8 Nichtluetiker, davon 1 Ulcus molle positiv.

Tabelle II. Frauen.

No. des Vers.	Krankheit	Spir.	Wa.R.	Extrakt A	Kontrolle
1	Lues II	+	—	+	—
2	Lues II	.	+++	+	—
3	Lues II	.	+++	++	—
4	Lues II	.	++++	+	—
5	Lues II	.	++++	+	—
6	Lues II	.	++	++	—
7	Lues II	.	++++	++	—
8	Lues II	.	++++	++	—
9[1])	Lues II	+	+++	—	—
10	Lues II	+	+++	+	—
11	Lues I	+	—	—	—
12	Lues II	+	++++	+	—

1) Dieselbe Patientin noch einmal No. 17.

12 Luesfälle: 10 positive Reaktionen = 83 Proz.

No. des Vers.	Krankheit	Spir.	Wa.R.	Extrakt B	Kontrolle
13	Lues latens	.	++++	++	—
14	Lues latens	.	++++	+++	—
15	Lues III	.	++++	+++	—
16	Lues II	.	++++	+++	—
17	Lues II	.	—	+	—
18	Lues I	+	++(+)	+++	—
19	Lues II	+	—	—	—
20	Lues II	+	++++	—	—
21	Lues II	+	++++	+++	—
22	Lues II	.	++++	+++	—
23	Lues II	+	++++	++	—
24	Lues II	+	++++	—	—
25	Lues II	.	+++	+++	—

13 Luesfälle: 10 positive Reaktionen = 77 Proz.

No. des Vers.	Krankheit	Spir.	Wa.R.	Extrakte		Kontrolle
				C	D	
26[1])	Lues II	+	++(+)	+++	+++	—
27[2])	Lues II	+	++++	+	++	—
28	Lues II	.	++++	++	+	—
29	Lues II	+	++++	+	+	—
30	Stomatitis ulcerosa	.	.	—	—	—
31	Lues II	.	++++	++	+	—
32	Lues latens	.	.	—	+	—
33[3])	Lues II	.	—	+++	+++	—

1) Dieselbe Patientin noch einmal No. 50. — 2) Dieselbe Patientin noch einmal No. 57. — 3) Dieselbe Patientin noch einmal No. 35.

8 Patienten: 7 Luesfälle gaben, wenigstens mit einem der beiden Extrakte, zusammengerechnet 7 positive Reaktionen = 100 Proz.; 1 Nichtluetiker 1 negative Reaktion.

				Extrakt D	
34	Lues I	.	++++	+	—
35	Lues II	.	—	++	—
36	Lues II	.	—	++	—
37	Lues II	.	+++	++	—
38	Gonorrhoe	.	—	++	—
39	Gonorrhoe	.	—	—	—
40	Gonorrhoe	.	±	—	—
41	Gonorrhoe	.	—	—	—
42	Gonorrhoe	.	—	—	—
43	Lues latens	.	++++	+++	—
44	Lues II	.	++++	+	—
45	Gonorrhoe; Abort des letzten Kindes. Arthritis gonorrh., Defluv. capill.	.	++	+++	—

No. des Vers.	Krankheit	Spir.	Wa.R.	Extrakt D	Kontrolle
46	Lues II	.	++++	+++	—
47	Lues III	.	++++	+++	—
48	Lues I	+	++++	—	—
49	Lues II	.	++	+++	—
50	Lues II	.	—	+	—
51	Lues II	.	++++	++	—
52	Lues II	.	++++	++	—
53	Lues II	.	++++	++	—
54	Lues II	.	++	+++	—
55	Lues II	.	++	+++	—
56	Lues II	.	++++	+	—
57	Lues II	.	++++	+++	—
58	Lues II	.	—	—	—
59	Lues II	.	++++	+++	—
60	Lues cerebrospinalis	.	+++	+	—
61	Lues lat., Gonorrh.	.	4mal ++++	+++	—
62	Lues congenitalis	.	—	++	—
63	Lues II	.	.	+	—
64	Lues II	.	++++	+	—
65	Lues II	.	++++	+	—
66	Lues II	.	++++	+	—
67	Lupus	.	.	—	—
68	Lupus	.	.	—	—
69	Lupus	.	.	—	—
70	Ulcus cruris	.	.	—	—
71	Ulcerierte Sklerodermie	.	.	—	—
72	Ulcera cruris	.	.	—	—
73	Hg. Dermatitis	.	.	—	—
74	„Krampfadergeschwüre“	.	.	—	—
75	Psoriasis	.	.	—	—
76	Lupus: 12jähr. Mädchen. Amputation des 4. Fingers im Alter von 1 J. infolge eines nicht heilenden Prozesses. Hutchinsonähnliche Zähne	.	—	+++	—
77	Lupus	.	.	—	—
78	Lupus	.	.	—	—

45 Patientinnen: 27 Luetiker: 25 positive Reaktionen = 92,6 Proz.; 16 Nichtluetiker: 1 positive Reaktion = 6,25 Proz.; 2 auf Lues suspekte Patientinnen (No. 45 und 76): 2 positive Reaktionen = 100 Proz.

Zusammenfassung.

Es sind demnach 52 Versuche an 51 männlichen Patienten angestellt worden; davon

52 {
40 Reaktionen an 39 sicher an Lues erkrankten Individuen mit 30 positiven Resultaten = 75 Proz., 10 negativen Ergebnissen (25 Proz.);
2 Impfungen an 2 auf Lues wegen der positiven Wassermannreaktion suspekten Fällen von Ulcus molle mit einem positiven Resultat in dem einen, mit einem negativen Resultat in dem anderen Falle;
10 Reaktionen an 10 Nichtluetikern, bei 1 Fall von Ulcus molle (10 Proz.) positiv, 9mal (90 Proz.) negativ.

78 Versuche wurden an 74 weiblichen Patienten vorgenommen:

78 {
59 Reaktionen an 55 Patienten mit sicherer Lues: 52 positive Reaktionen (88 Proz.), 7 negative Reaktionen (12 Proz.);
17 Versuche an 17 sicheren Nichtluetikern: 1 positive Reaktion (5,9 Proz.), 16 negative Resultate (94,1 Proz.);
2 Reaktionen an 2 auf Lues suspekten Patienten: 2 positive Reaktionen (100 Proz.).

Es wurden insgesamt 130 Versuche an 125 Patienten beiderlei Geschlechtes ausgeführt:

99 Reaktionen an 94 sicher Syphilitischen: 82 (= 82,8 Proz.) positive Resultate, 17 (= 16,2 negative Resultate;
4 Versuche an 4 auf Lues verdächtigen Patienten: 3 positive Reaktionen (75 Proz.), 1 negative Reaktion;
27 Reaktionen an 27 Nichtluetikern: 2 positve Reaktionen (7,4 Proz.), 25 negative Reaktionen (92,6 Proz.).

Vorstehende Statistik bezieht sich auf Reaktionen, die mit den genannten verschiedenen Extrakten ausgeführt worden sind. Es sind insgesamt 55 Versuche an 54 Patienten beiderlei Geschlechtes mit 2 Antiforminextrakten (Extrakt A und B) angestellt worden, bei denen sich im Laufe der Untersuchung herausstellte, daß diese Antiforminextrakte schwächer reagierten als die anderen, daß somit, wie früher erwähnt, sich eine schädigende Wirkung des Antiformins auf das Antigen gezeigt hat. Deshalb wird man bei der Abschätzung zuguterletzt nicht zu vergessen haben, daß eine Reihe von negativen Resultaten bei Syphilitikern auf diesen Umstand der Antigenabschwächung zu beziehen ist.

Wie aus vorstehenden Tabellen ersichtlich, ist die Kutireaktion an 5 Patienten **je zweimal** vorgenommen worden, das erste Mal am linken, das zweite Mal am rechten Arm.

1) Versuch No. 27 und 39: Bei einem männlichen Patienten, der an Lues I erkrankt war, ergab sich sowohl mit Extrakt A als auch mit Extrakt B positive Reaktion bei beidemaligem negativen Ausfall der Wassermannschen Reaktion.

2) Versuch No. 9 und 17: Patientin mit Lues II (Wassermannsche Reaktion +++). Erste Impfung mit Extrakt A (Antiformin-Extrakt) fiel negativ aus. 9 Tage nach der ersten Inokulation erfolgte die zweite Injektion mit Extrakt B, die schwach positiv ausfiel (= fünfzigpfennigstückgroßer roter Hof).

3) Versuch No. 26 und 50: Patientin mit Gonorrhoe und Lues II. Erste Kutireaktion erfolgte am rechten Arm mit Extrakt C und D; an beiden Injektionsstellen stark positive Reaktionen. Die zweite Reaktion — diesmal nur mit Extrakt D in den linken Arm — fiel schwach positiv (= fünfzigpfennigstückgroßer Hof) aus.

4) Versuch No. 27 und 57: Patientin mit Lues II. Die erste Impfung mit Extrakt C und D ergab mit Extrakt C schwach positive, mit D mittelstark positive Reaktion. 4 Wochen später zweite Kutireaktion mit Extrakt D stark positiv. (Behandlung?)

5) Versuch No. 33 und 35: Patientin mit Lues II. Die erste Impfung mit Extrakt C und D fiel stark positiv aus. Zweite Kutireaktion mit Extrakt D gab ein mittelstark positives Ergebnis.

Lues I.

Unter den 40 Versuchen an 39 männlichen Luetikern wurden 13 an 12 Patienten ausgeführt, die sich im ersten Stadium der Erkrankung befanden. Von diesen 13 Reaktionen fielen 10 positiv aus = 76,9 Proz., 3 negativ = 23,1 Proz. aus. Die 3 negativen Ergebnisse gehörten den Antiformin-Extrakten A und B an. 2 Fälle zeigten positive Kutireaktion, positive Wa.R. und positiven Spirochätenbefund. Die Wa.R. wurde an 10 Patienten 11mal ausgeführt, an No. 27 und 39 je einmal (zweimalige Kutireaktion). Negative Wa.R. bei positiver Kutireaktion wurde in 7 Versuchen an 6 Patienten beobachtet, von denen 5 einen positiven Spirochätenbefund ergaben.

An weiblichen Patienten im Primärstadium ergaben sich folgende Resultate:

No. 11. Lues I: Spir. +; Wa.R. —; Extrakt A —
No. 18. Lues I: Spir. +; Wa.R. ++(+); Extrakt B +++
No. 34. Lues I: — Wa.R. ++++; Extrakt D +
No. 48. Lues I: Spir. +; Wa.R. ++++; Extrakt D —.

Männliche und weibliche Patienten ergaben im ganzen folgende Ziffern: Wa.R. an 14 Patienten 15mal: 9mal negativ (60 Proz.), 6mal positiv (40 Proz.). Kutireaktion an 16 Patienten 17mal: 5mal negativ (29,4 Proz.), 12mal positiv (70,6 Proz.); 4 der negativen Kutireaktionen gehörten Extrakt A und B an. Spirochätennachweis in 12 Fällen 12mal positiv (100 Proz.).

Lues II.

Von 20 männlichen Patienten mit klinisch sichergestellter sekundärer Lues reagierten, da Angaben über den Ausfall der Wa.R. nur bei 18 von diesen 20 Patienten zu finden waren, 17 positiv, 1 negativ. Die Kutireaktion fiel bei 16 Fällen (80 Proz.) positiv, bei 4 Fällen (20 Proz.) negativ aus. Dabei ist aber zu bemerken, daß 3 von diesen 4 negativen Resultaten wieder den beschriebenen Antiform-Extrakten A und B angehören. Uebereinstimmung von Wa.R. und Kutireaktion in 13 Fällen, Abweichung in 5 Fällen, in denen 1mal die Kutireaktion positiv ausfiel, wo die Wa.R. negativ war; bei 2 Fällen waren keine Angaben über den Ausfall der Wa.R. zu erhalten. Bei einem Patienten war die Wa.R., die Kutireaktion und auch der Spirochätennachweis positiv.

An 42 weiblichen Patienten mit klinisch sicher festgestellter Lues II wurden 46 Versuche mit der Kutireaktion angestellt, welch letztere in 41 Versuchen = 89,1 Proz. positiv, in 5 Versuchen = 10,9 Proz. negativ (4 der letzteren gehörten den Antiformin-Extrakten A und B an) ausfiel. Die Wa.R., über die Angaben sich bei 41 Patientinnen fanden, fiel 37mal positiv = 82,2 Proz., 8mal = 17,8 Proz. negativ aus, also 45 Reaktionen an 41 Patientinnen, da 4 Patientinnen auch je zweimal nach vorstehenden Tabellen mit der Wa.R. untersucht worden sind. Bei einem der 46 Versuche mit der Intradermalreaktion war eine Angabe über den Ausfall der Wa.R. nicht festzustellen. Uebereinstimmende Resultate zwischen Wa.R. und Kutireaktion fanden sich bei 36 Versuchen. Bei 9 verschiedenen Resultaten war die Wa.R. 6mal negativ bei positiver Kutireaktion. Bei 7 Patientinnen ergab sich eine Ueber-

einstimmung in dem positiven Ausfall der Wa.R. und Kutireaktion und des positiven Spirochätenbefundes.

Es sind somit 66 Versuche an 62 Patienten beiderlei Geschlechtes, die an sekundärer Lues erkrankt waren, ausgeführt worden, 57mal = 86,4 Proz. mit positivem Erfolg, 9mal = 13,6 Proz. mit negativem Resultat (7 davon gehörten den Antiformin-Extrakten A und B an). Die Wa.R. wurde 63mal an 59 Patienten ausgeführt, bei 54 Versuchen fiel dieselbe positiv (= 85,7 Proz.), bei 9 Versuchen (= 14,3 Proz.) negativ aus. Uebereinstimmende Resultate in 49 Fällen, abweichende Ergebnisse in 14 Fällen, davon in 7 Fällen positive Kutireaktion bei negativer Wa.R. 8 Patienten zeigten Uebereinstimmung, sowohl positive Kutireaktion als Wa.R. und positiven Spirochätenbefund.

Lues latens.

4 männliche Patienten mit der Diagnose Lues latens reagierten mit der Kutireaktion 3mal positiv, 1mal negativ (Antiformin-Extrakt A) bei positiver Wa.R.; Angaben über den Ausfall der Wa.R. fanden sich nur bei 3 von diesen 4 Fällen; diese 3 reagierten nach Wassermann positiv. Ein positives Ergebnis mit der Hautprobe zeigten sämtliche 5 latentluetische Frauen, von denen bei 4 Angaben über einen positiven Ausfall der Wa.R. zu erhalten waren.

Es reagierten also 8 Patienten beiderlei Geschlechts mit Lues latens mit den Extrakten 1mal negativ = 12,5 Proz., 7mal positiv = 87,5 Proz.; die Wa.R. in 6 Fällen 6mal positiv = 100 Proz.

Lues III.

Ein männlicher und 2 weibliche Patienten mit Lues III reagierten sowohl mit der Wa.R. als mit der Kutanprobe positiv, desgleichen eine Patientin mit Lues cerebrospinalis.

Ein männlicher Patient mit Lues congenita reagierte mit Antiformin-Extrakt A negativ, die Wa.R. war nicht angegeben; ein zweiter Patient mit Extrakt B sowohl wie mit der Wa.R. positiv. Eine Patientin mit Lues congenita nach Wassermann negativ, mit der Kutireaktion positiv; also 2 Fälle positiv = $66^2/_3$ Proz., 1 Fall negativ = $33^1/_3$ Proz.

Insgesamt ist die Wa.R. in vorstehenden Tabellen bei 91 Versuchen an klinisch sicherer Syphilis angegeben; 19mal

war der Ausfall negativ = 20,9 Proz., 72mal = 79,1 Proz. positiv. Dem steht gegenüber bei 99 Kutireaktionen an klinisch sicher festgestellter Lues 82 positive Resultate = 82,8 Proz., 17 negative Resultate = 16,2 Proz. Von diesen 17 negativen Ergebnissen gehören 13 den Antiformin-Extrakten A und B, an, so daß nur 4 negative Resultate auf die beiden anderen, sich als wirklich brauchbar erwiesen habende Extrakte entfallen.

B. Komplementbindung.

Wie bereits betont wurde, haben wir es unterommen, die spezifische Immunodiagnostik anzubahnen, d. h. die vorhandene Immunoreaktion mit Antigenen in Form der Kultur des Erregers darzustellen. Außer der Kutireaktion kann ich hier über gleichzeitig angestellte Paralleluntersuchungen von Patientenserum mit der üblichen Wassermannschen Reaktion, d. h. mit Antigenen aus Luesorganen und in gleicher Weise extrahierten polyvalenten Spirochäten-Kulturantigenen, berichten. Wir haben auf diese Weise 100 Patientensera parallel untersucht und bekamen in 87 Proz. mit der Original-Wassermannreaktion übereinstimmende Resultate und mit unserem Kulturextrakt als Antigen in 13 Fällen abweichende Ergebnisse, welche letztere hier angegeben werden sollen.

Die Untersuchungen wurden von der serologischen Laborantin der Klinik gemacht. Wir behalten die in der Klinik üblichen Bezeichnungen für den Ausfall der Reaktion bei:

−, ± = negativ.
+(+) = zweifelhaft.
++ = schwach positiv.
++(+) = mittelstark positiv.
+++, ++++ = stark positiv.

Tabelle III. Wassermannsche Reaktion.

No.	Verfahren der Klinik	Antigen von Schereschewsky
1	++	−
2	−	++
3	++++	−
4	++++	−
5	−	++
6	−	++++
7	−	+++
8	−	++
9	+++	−
10	−	++
11	−	++++
12	−	+++
13	−	++

Zur Deutung dieser Resultate folgt eine Aufstellung der Anamnesen unter Hervorhebung der dafür und dagegen sprechenden klinischen Daten.

No. 1. Patientin mit der Diagnose Lues II, Angina specifica, krustopapulöses Exanthem, Papulae mad. ad genit. et ad anum, Leukoderm. Zu Beginn der Kur Wa.R. ++++. Am Ende der Kur, als die Patientin als von klinischen Symptomen frei entlassen werden sollte, wie oben ersichtlich, Wa.R. ++, nach Schereschewsky negativ.

No. 2. Patientin mit Gonorrhoe und Lues II. Zu Anfang der Kur (kombiniert) Wa.R. ++++, nach zwei Neosalvarsangaben und $2^1/_2$ Hg. sal. Wa.R. negativ, mit unserem Extrakt ++.

No. 3. Die Patientin befand sich am Beginn ihrer ersten Kur, nachdem sie zuvor 4 Gesäßspritzen und zwei Neosalvarsangaben außerhalb der Poliklinik erhalten hatte. 4 Wochen vor Anfang der Kur in der Poliklinik akquirierte sie einen P. a. am Genitale. Der Mann der Patientin ist ebenfalls luetisch. Wa. ++++, nach Sch. minus.

No. 4. Patient mit kräftiger abgeschlossener Behandlung (Schmierkur, Salvarsan = erste Kur), Anfang Juli Ende dieser Kur. Kurz vor dem Ende derselben Wa.R. ++++, mit Sch.-Extrakt negativ.

No. 5. Patientin mit fieberhafter Erkrankung (Sepsis?). Der Gatte der Patientin hat eine Lues.

No. 6. 41 Jahre alte Patientin, Familienanamnese o. B. Als Kind zwischen 1 und 2 Jahren augenkrank gewesen, jetzt seit 10 Jahren augenkrank, Sehkraft nimmt immer mehr ab. Die unteren Augenlider schwellen von Zeit zu Zeit an. Jetzt allgemeine Mattigkeit und ständiges Müdesein. Befund: Am linken Auge starke Hornhauttrübung, rechts ebenfalls beginnende Trübung. Innere Organe sonst o. B. Wa. —, Sch. +++.

No. 7. Patient mit Schmerzen im Rücken und im linken Arm seit einem Jahr. Nervenstatus bis auf gesteigerte Patellarreflexe o. B. Tremor linguae. Dermographie. „Verdickung an den Fingergelenken (Gicht?)". Wa. —, Sch. +++.

No. 8. Patient mit Phimose. Go. acuta anterior. Rund um die Harnröhrenmündung ein hartes Infiltrat mit glatten Rändern. Dorsaler, stricknadeldicker Lymphstrang auf dem Dorsum penis. Leistendrüsen beiderseits bohnengroß, hart, indolent. Wa. —, Sch. ++.

No. 9. Go. acuta seit 11 Wochen. Wenig ausgiebige Pupillarreaktion. Symptome einer Paralyse bestehen nicht (Nervenklinik). Anamnese: Ulcus molle und Phimose, Gonorrhoe vor 20 Jahren. 8 gesunde Kinder. Auf die Wassermannreaktion vom 24. Juli 1919, die stark positiv ausfiel (+++) — dasselbe Serum lieferte nach Schereschewsky ein negatives Resultat am gleichen Tage — Beginn einer Jodkalikur. Wa. +++, Sch. —.

No. 11. Patient mit Lues II. Papulöses Exanthem. Wa. —, Sch. ++++.

No. 12. Lues latens nach der zweiten Kur. Wa.R. vor und nach der zweiten Kur negativ. Wa. —, Sch. +++.

No. 13. Kongenitale Lues. Patient 30 Jahre. Idiot. Wa. —, Sch. ++.

Zusammenfassung.

Bei Betrachtung dieser parallelen Ergebnisse bei der Komplementbindung mit alkoholischen Organextrakten und alkoholischem polyvalenten Spirochätenkulturextrakt zeigt sich nun, daß letzterer Extrakt in 87 Proz. übereinstimmend mit dem sogenannten Wassermann-Extrakt gearbeitet hat. Nun sind in 13 von 100 Fällen Abweichungen gefunden worden, wobei im allgemeinen sich gezeigt hat, daß bei Ermittlung der klinischen Daten das Ergebnis eher zugunsten der Resultate der Kulturextrakte Schereschewskys ausfiel. Nun ist nicht zu vergessen, daß bei der großen Ausdehnung der sogenannten Wassermann-Untersuchungen es absolut wichtig ist, einen gleichmäßigen Extrakt für sämtliche Untersuchungsstätten zu haben. Diese Forderung kann natürlich nur erfüllt werden, wenn das sogenannte Luesantigen fabrikmäßig einheitlich in großem Maßstabe an zuverlässiger Stelle ausgeführt wird. Für solch eine Herstellungsweise sind Organe von Syphilitischen, die in ihrer Zusammensetzung, seien es Spirochäten, sei es Fettgehalt etc. naturgemäß divergieren müssen, nicht gut zu verwenden. Hingegen läßt es sich ohne weiteres mit polyvalenten Spirochätenkulturen fabrikmäßig bewerkstelligen.

Literatur.

1) Tarnowsky, zitiert in der Arbeit von Sjöquist und Rhodin, Derm. Wochenschr., 1917, No. 40.
2) Jadassohn, zitiert aus Nakano, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 116, 1913.
3) Neisser, Verhandlungen der Berl. med. Gesellsch., März 1908.
4) Tedeschi, Gazzetta degli ospedali, 1908, No. 59.
5) Meirowsky, Ueber die Diagnostik und spezielle Bedeutung der v. Pirquetschen Hautreaktion. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 94, 1909.
6) Ciuffo, Tentativi del cuti- ed oftalmoreazione nella sifilide. Giorn. ital. della mal. vener. e della pelle, 1909, p. 170.
7) Nicolas, Favre, Gautier et Charlet, Intradermoréaction et cutiréaction avec la syphiline chez les syphilitiques. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 12 févr. 1910. — Lyon méd., 20 mars 1910, p. 621. — Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 3 mars 1910.

8) Nicolas et Favre, Soc. méd. des hôpitaux, 1910. Derm. Wochenschrift, 1912, No. 4.
9) Bertin et Bruyant, Essais infructueux de Cutiréaction dans la syphilis avec les extraits de foie hérédo-syphilitique. Compt. rend. de la Soc. de Biol., 1910, Séance de 9 avril.
10) Bruck, Kutireaktionen. Beiträge zur Pathologie u. Therapie der Syphilis, 1911.
11) Loeper, Desbouis et Duroeux, La dermoréaction au glycholate de soude chez des syphilitiques. Bull. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris, Janv. 1911. Ref. 1) Klausner, Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 120; 2) Fontana, Derm. Wochenschr., 1912, No. 4.
12) Fontana, Diagnose der Lues durch die Intradermoreaktion. Derm. Wochenschr., 1912, No. 4.
13) Oppenheim, Wiener med. Wochenschr., 1908, No. 19.
14) R. Müller und O. Stein, Die Hautreaktion bei Lues und ihre Beziehung zur Wassermannschen Reaktion. Wiener klin. Wochenschr., 1913, p. 408, 825. — Kutanreaktion bei Lues. Wiener med. Wochenschrift, 1913, No. 38 u. 40.
15) Nakano, Experimentelle und klinische Studien über Kutireaktion und Anaphylaxie bei Syphilis. Arch. f. Derm u. Syph., Bd. 116, 1913, p. 281.
16) Klausner, Ueber eine klinisch verwendbare Kutanreaktion auf tertiäre Syphilis. Wiener klin. Wochenschr., 1913, No. 24. — Zur Technik der Pallidinreaktion. Münch. med. Wochenschr., 1914, No. 2. — Die Kutireaktion bei Syphilis, mit besonderer Berücksichtigung der Pallidinreaktion. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 120, 1914.
17) Finger und Landsteiner, Untersuchungen über Syphilis an Affen. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 81, 1906, p. 1.
18) Bruns, Die Heranziehung der Wassermannschen Reaktion, Spinalpunktion und Kutanreaktion für die Behandlung der Spätlues. Med. Klin., 1916, No. 11.
19) Harald Boas und Jörgen Stürup, Untersuchungen über Kutanreaktionen mit Organextrakten bei Syphilitikern.
20) M. Trossarello, L'intradermoreazione nella sifilide mediante l'estratto di sifiloma scrotale di coniglio. Ref. Derm. Wochenschr., 1915, No. 2.
21) Schereschewsky, Bisherige Erfahrungen mit der gezüchteten Spir. pallida. Deutsche med. Wochenschr., 1909.
22) Noguchi, Münch. med. Wochenschr., 1911, No. 45. — Journ. of experim. Med., Dec. 1911. — Journ. Americ. Med. Assoc., Vol. 58, 1912, p. 1167. Ref. Derm. Wochenschr., 1912, No. 47. — Presse méd., 1913, No. 76.
23) Bellantoni, Serodiagnose und Kutireaktion für die Syphilisdiagnose. Gazz. del osped., 1912, No. 24. Ref. Derm. Wochenschr., 1912, No. 48.
24) H. Fox, Erfahrung mit Noguchis Luetinreaktion. Journ. of cutan diseases, Aug. 1912. Ref. Derm. Wochenschr., 1912, No. 44.
25) Winfield, Journ. of cutan diseases, Vol. 30, 1912, p. 469.
26) Pollitzer, Journ. of cutan diseases, Vol. 30, 1912.

27) Robinson, Diagnostic value of the Noguchi Luetin Reaction in dermat. Journ. of cutan diseases, Vol. 30, 1912, p. 410.
28) Kämmerer, Diagnostische Kutanreaktion mit Spirochätenextrakt. Münch. med. Wochenschr., 1912, p. 1834.
29) Gradwohl, Luetinprobe für Syphilis. Med. Ricord., 25. V. 1912. Ref. Derm. Wochenschr., 1912, No. 48.
30) Nobl und Fluß, Zur Intrakutanreaktion bei Syphilis. Wiener klin. Wochenschr., 1912, p. 475.
31) M. Cohen, Noguchis Haut-Luetin-Reaktion und ihre Verwendung in der Augenheilkunde. Arch. of Ophthalm., 1912. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 115, p. 125.
32) Löwenstein, Die Luetinreaktion nach Noguchi bei Augenkrankheiten. Med. Klin., 1913, No. 11.
33) Baermann und Heinemann, Intrakutanreaktion bei Syphilis und Frambösie. Münch. med. Wochenschr., 1913, p. 1537.
34) J. Geber, Der klinische Wert der diagnostischen intrakutanen Reaktion mit Spirochätenextrakten. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 117, p. 147.
35) Benedek, Ueber Hautreaktionen mit Noguchis Luetin bei Paralytikern. Münch. med. Wochenschr., 1913, No. 37.
36) Kafka, Ueber Noguchis Luetinreaktion mit besonderer Berücksichtigung der Spätlues des Zentralnervensystems. Berl. klin. Wochenschr., 1915. No. 1.
37) Boas und Ditlevsen, Untersuchung über Noguchis Luetinreaktion. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 116, 1913, Heft 3.
38) Burnier, Diskussionsbemerkungen. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et Syph., 1913, No. 8, p. 521. — La cutiréaction à la luétine. Ebenda, Janvier 1914, No. 1, p. 31.
39) Rytina, Die Luetinreaktion für die Diagnose der Syphilis. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 117, p. 146.
40) Wolfsohn, Kutanreaktion der Syphilis. Americ. Journ. of derm. and genito-urinary dis. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 117, p. 53.
41) Schmitter, Luetinprobe. Journ. of cutan diseases. Ref. Derm. Wochenschr., 1913, p. 1294.
42) Kaliski, Luetin-Hautreaktion bei Syphilis. New York med. Journ., 1913. Ref. Derm. Wochenschr., 1913, p. 1425.
43) Joltrain, Étude sur la cutiréation à la luétine. Bull. de la soc. franç. de Derm. et de Syphil., 1913, No. 8, p. 507.
44) Jeanselme, De la luétine réaction. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syphil., 1914, No. 1, p. 27.
45) A. Tzank et Br. Alcock, A propos de la luétine. Bull. de la Soc. franç. de Derm. et de Syphyl., 1913, No. 8, p. 502.
46) Faginoli und Fisichella, Kutanreaktion von Noguchi bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., No. 39. — Ueber die Kutanreaktion von Noguchi bei Syphilis. Berl. klin. Wochenschr., 1913, p. 1821.
47) Lagane et Br. Alcock, Soc. méd. des hôpitaux, 14. XI. 1913. Zit. in der Münch. med. Wochenschr., 1914, p. 1273.

48) A. Marie et Br. Alcock, Soc. méd. des hôpitaux, 14. XI. 1913. Zit. Münch. med. Wochenschr., 1914, p. 1273.
49) Cedercreutz, zit. Münch. med. Wochenschr., 1914, No. 23, p. 1273.
50) Foster, Amer. Journ. of Med. sciences, No. 3.
51) P. Weil und Giroux, Soc. méd. des hôpitaux, 1913.
52) Frank und Altkook, zit. Münch. med. Wochenschr., 1914, p. 1273.
53) Desnoeux, Journ. méd. de Bruxelles, 1913.
54) Nichols and Craigh, Bull. from the office of the Surgeon general U. S. War Department, 1913, No. 3.
55) Gavini, Riforma med., 1913, No. 36—39.
56) Nakano siehe No. 15.
57) Wilhelm Keppler und E. Herzberg, Die diagnostische Bedeutung des Luetins unter besonderer Berücksichtigung der dem Chirurgen zufallenden Erkrankungsformen. Deutsche Zeitschr. f. Chir., 1914.
58) Fleischmann, Die Luetinreaktion. Derm. Wochenschr., 1916, No. 4, Ref.
59) F. Curti, Riforma med., 1914, No. 46.
60) Maurice Villaret et Robert Pierret, Valeur comparatif des réactions de Wassermann, de Noguchi et de Landau dans le diagnostic de la syphilis. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1918, p. 540.
61) J. C. Schippers (Amsterdam), Luetinreaktion in der Kinderpraxis. Tijdschr. voor Geneesk., 26. IX. 1914. Ref. Med. Klin., 1915, p. 387.
62) Nanu Muscel, Alexand. Dersca, L. Friedmann, Ueber die Luetinreaktion nach Noguchi. Münch. med. Wochenschr., 1914, No. 23.
63) Max Clausz, Diagnostische Versuche mit Luetin. Münch. med. Wochenschr., 1914, p. 1933.
64) Much, Ueber Lues. Med. Klin., 1914, p. 811.
65) C. Tescola, Ueber die Noguchi-Luetinreaktion. Soc. med. Chir. Bologna, Jan. 1914. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. 122, p. 65.
66) Justus, Die Noguchische Luetinreaktion. Kgl. Gesellschaft der Aerzte in Budapest, 21. März 1914.
67) Alson R. Kilgose, Luetinhautreaktion für Syphilis. Journ. of the Amer. Med. Assoc., 1914, p. 1236.
68) L. R. Wolff und W. Zeemann, Kutireaktion von Noguchi bei Lues. Tijdschr. voor Geneesk., 1914.
69) E. W. Vedder und W. Borden, Vergleich zwischen S.R. und Luetin in 744 Fällen. Journ. of Amer. Assoc., 1914.
70) Mc. Neil, Kritische Studien über Wassermannsche Reaktion und Luetin. Vortrag, gehalten in der 9. Jahresversammlung der Southern Med. Association zu Dallas, 8. Nov. 1915. Uebersetzung Derm. Wochenschr., Bd. 67, No. 47.
71) König, Auf der Niederrhein. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn (Med. Abteilung). Ref. Med. Klin., 1917, p. 158.
72) J. W. Squires-Charlotte, Ueber die Kutanreaktion Noguchis bei Syphilis. The urologic- and cutaneous Review, 1914, H. 10. Ref. Derm. Wochenschr., 1915, No. 29.

73) G. Mattirolo e Botteselli (Turin), Sopra l'intradermoreazione alla luetina. Ref. Centralbl. f. Bakt., 1915, p. 395; Ref. Derm. Wochenschr., 1915, No. 2.
74) Kafka, Die Luesdiagnostik in Blut- und Rückenmarksflüssigkeit. Derm. Wochenschr., 1915, No. 48.
75) R. Frühwald, Ueber die Luetinreaktion. Derm. Wochenschr., Bd. 64 1917, No. 11.
76) William Fletcher (Federated Malay States), Luetinreaktion bei Syphilis. Lancet, 21. Okt. 1916. Ref. Derm. Wochenschr., 1917, No. 24.
77) Sjöquist Rhodin, Einige Erfahrungen über Luetin. Derm. Wochenschrift, 1917, No. 40.
78) R. Stanziale, Derm. Wochenschr., 1913.
79) J. A. Kolmar, Toitsu Matsunami und S. Broadwell, Luetinreaktion und Joddarreichung. Journ. Amer. med. Assoc., Vol. 67, H. 10. Ref. Med. Klin., 1916, p. 1556.
80) H. N. Cole und H. v. Parazek, Die Provokation der Luetinprobe bei nicht-luetischen Patienten. Journ. Amer. med. Assoc., 1917, No. 15.
81) Boas, Ueber Luetinreaktion und Jodwirkung. Derm. Wochenschr., 1918, p. 702.
82) Borberg, Luetinreaktion und die Wirkung des Jodes. Brit. Journ. of Derm., Vol. 29, 1917, 7—9. Ref. Derm. Wochenschr., Bd. 27, 1919, p. 246.
83) John H. Stokes (Rochester), Eine Luetinreaktion, hervorgerufen durch Agar. Journ. Amer. med. Assoc., 1917, No. 15. Ref. Derm. Wochenschr., 1919, No. 30.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. J. Schereschewsky von der Charité-Universitäts-Hautklinik für die freundliche Anregung zu dieser Arbeit und für seine liebenswürdige Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Frommannsche Buchdruckerei (Hermann Pohle) in Jena.

Lebenslauf.

Der Verfasser vorstehender Arbeit, Werner Worms, ist am 4. August 1895 zu Berlin als Sohn des 1901 † praktischen Arztes und Stabsarztes d. Res. Dr. Selmar Worms zu Berlin und seiner Ehefrau Clara geb. Rothenberg geboren.

Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er vom 6. bis 18. Lebensjahre auf dem „Sophien-Gymnasium“ und auf dem humanistischen „Ascanischen Gymnasium“ zu Berlin, das er im Oktober 1913 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Vom Oktober 1913 bis August 1918 studierte er 10 Semester Medizin, und zwar sämtlich in Berlin, bestand im Februar 1916 die ärztliche Vorprüfung, Dezember 1918 die ärztliche Staatsprüfung.

Im Jahre 1916 war er mehrere Monate in der Chirurgischen Universitätsklinik der Charité als stellvertretender Unterarzt tätig, in den Jahren 1917 und 1918 in der gleichen Eigenschaft in der Universitäts-Hautpoliklinik der Charité. Seit Dezember 1918 ist er als Medizinalpraktikant in der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Charité beschäftigt.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Professoren und Dozenten: Axhausen, Baetzner, Bickel, Bonhoeffer, Brugsch, Bumm, Ceelen, Czerny, Diels, Engler, Fischer, Fleischmann, Flügge, Franz, Gabriel, Greeff, Gudzent, Heffter, Helbron, Hertwig, Hildebrand, Killian, Kleinschmidt, Köhler, Kopsch, Kraus, Landau, Lesser, Lubarsch, Meisner, Michaelis, Oestreich, Orth, Passow, Rosin, Rubens, Rubner, Schäfer, Stickel, Straßmann, Virchow, v. Waldeyer-Hartz, Zondek.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht der Verfasser an dieser Stelle seinen aufrichtigsten Dank aus.